Student CONSULT

www.studentconsult.com

Con acceso
al libro original
en Internet

LINDA S. COSTANZO

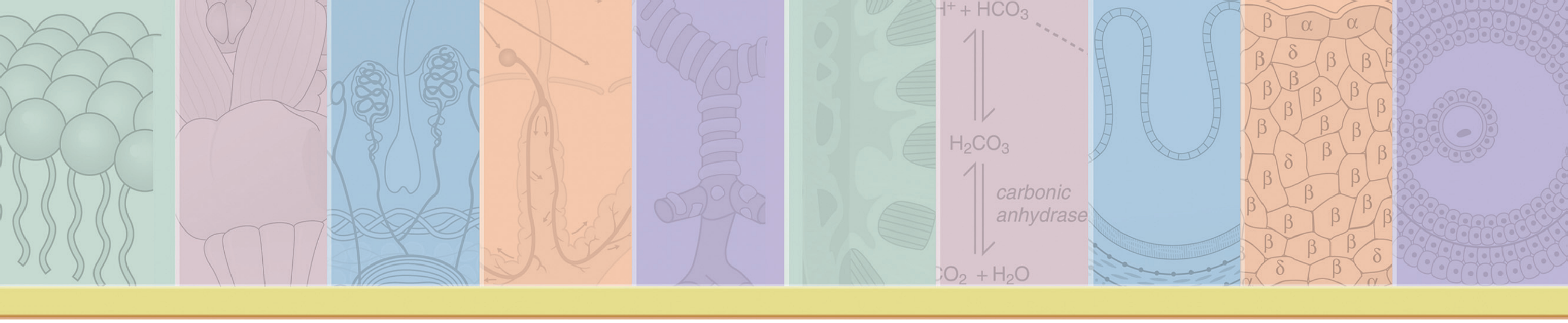
FISIOLOGÍA

CUARTA EDICIÓN

ELSEVIER

SHOUT
SHARE
IT

Fisiología


H+ + HCO3
H2CO3
carbonic anhydrase
CO2 + H2O

Fisiología

Cuarta edición

Linda S. Costanzo, PhD

Professor of Physiology
Assistant Dean for Preclinical Medical Education
Virginia Commonwealth University School of Medicine
Richmond, Virginia

ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

ELSEVIER

Edición en español de la cuarta edición de la obra original en inglés
Physiology

Copyright © MMX by Saunders, Inc., an affiliate of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Revisión científica
Xavier Gasull
Profesor titular de Fisiología.
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Elisa Ferrer Mallol
Doctora en Farmacia.
Redactora científica.

© 2011 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21
08021 Barcelona (España)

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-4160-6216-5
ISBN edición española: 978-84-8086-824-2

Depósito legal: B. 9.816-2011
Coordinación y producción editorial: EdiDe, S.L.
Impreso en España por Grafos

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

A
Heinz Valtin y **Arthur C. Guyton**,
que tan bien han escrito para los estudiantes de fisiología

Richard, Dan y **Rebecca**,
que hacen que todo valga la pena

Prefacio

La fisiología es la base de la práctica médica. Es fundamental que el estudiante de medicina y el médico en ejercicio posean unos sólidos conocimientos de sus principios. Este libro se dirige a estudiantes de medicina y de otras disciplinas de ciencias de la salud que estudian la fisiología. Puede utilizarse como material complementario de las clases o como fuente principal de aprendizaje en la enseñanza integrada o basada en problemas. Para estudiantes avanzados, el libro puede servir de referencia en cursos de fisiopatología y en rotaciones clínicas.

Igual que en ediciones anteriores, la cuarta edición de esta obra trata los conceptos importantes de la fisiología tanto a nivel de sistemas como celular. En los capítulos 1 y 2 se presentan los principios básicos de la fisiología celular y el sistema nervioso autónomo. Los capítulos 3 a 10 presentan los principales sistemas: neurofisiología y fisiología cardiovascular, respiratoria, renal, ácido-base, gastrointestinal, endocrina y reproductora. Se ha hecho hincapié en las relaciones entre los diferentes sistemas para destacar los mecanismos integradores de la homeostasis.

Esta edición incluye las siguientes características diseñadas para facilitar el estudio de la fisiología:

- **Texto** conciso y de fácil lectura: las diversas categorías de los títulos guían al estudiante en la comprensión de la estructura jerárquica de los contenidos.. La información fisiológica compleja se presenta de forma sistemática, lógica y gradual. Cuando un proceso tiene lugar siguiendo una secuencia específica, los pasos se numeran en el texto y con frecuencia se correlacionan con los números mostrados en una figura. Las viñetas se utilizan para separar y resaltar las características de un proceso. A lo largo del texto se plantean preguntas retóricas para anticiparse a las que podrían plantearse los estudiantes; al pensar y posteriormente responder a estas preguntas, los estudiantes aprenden a explicar conceptos difíciles y racionalizar hallazgos imprevistos o paradójicos. La bibliografía al final de cada capítulo dirige al estudiante a las monografías, textos, artículos de revisión y artículos clásicos que ofrecen más detalles o una perspectiva histórica. Los resúmenes de los capítulos ofrecen una breve perspectiva general.

- **Tablas e ilustraciones** que pueden utilizarse junto con el texto o como repaso, porque se han diseñado para ser independientes: las tablas resumen, ordenan y hacen comparaciones. Algunos ejemplos de este tipo de tablas son: *1)* una tabla que compara las hormonas gastrointestinales con respecto a la familia de hormonas, el lugar y los estímulos de secreción y sus diferentes acciones, *2)* una tabla que compara las características fisiopatológicas de los trastornos de la homeostasis del Ca^{2+} y *3)* una tabla que compara las características del potencial de acción en diferentes tejidos cardíacos. Las ilustraciones están claramente diferenciadas, a menudo con títulos principales, e incluyen diagramas simples, diagramas complejos con pasos numerados y diagramas de flujo.

- **Ecuaciones y problemas de ejemplo** integrados en el texto: se definen todos los términos y unidades de las ecuaciones y cada ecuación se replantea en palabras para situarla en un contexto fisiológico. Los problemas van seguidos de soluciones numéricas y explicaciones completas que guían al estudiante paso a paso por el razonamiento correcto. Así, los estudiantes adquieren las habilidades y la confianza para resolver problemas similares o relacionados.

- **Fisiología clínica** presentada en cuadros: cada cuadro explica el caso de un paciente ficticio con un trastorno clásico. Los hallazgos clínicos y el tratamiento propuesto se explican basándose en los principios fisiológicos subyacentes. Se realiza un abordaje integrado para subrayar las relaciones entre los diferentes sistemas de órganos. Por ejemplo, el caso de diabetes mellitus tipo 1 no sólo incluye un trastorno del sistema endocrino, sino también de los sistemas renal, ácido-base, respiratorio y cardiovascular.

- **Preguntas prácticas** en las secciones de «Autoevaluación» al final de cada capítulo: las preguntas prácticas, formuladas para respuestas cortas (una palabra, una frase o una solución numérica) obligan al estudiante a aplicar principios y conceptos en la resolución de problemas, en vez de recordar hechos aislados. Las preguntas se plantean en varios formatos y se presentan de forma aleatoria. Serán más útiles cuando se utilicen como instrumento *después* de estudiar cada capítulo y sin consultar el texto. De esta manera, el estudiante puede confirmar su conocimiento de la asignatura y determinar qué áreas debe repasar. Las respuestas se encuentran al final del libro.

- **Abreviaturas y valores normales** que se presentan al final del libro: a medida que los estudiantes consulten y utilicen esta información, irán familiarizándose con ella.

Este libro plasma tres ideas que tengo sobre la docencia: *1)* incluso la información compleja puede transmitirse claramente si se presenta de forma sistemática, gradualmente y de modo lógico; *2)* la presentación puede ser tan eficaz impresa como en persona, y *3)* los estudiantes de medicina de los primeros cursos desean materiales docentes que sean precisos y didácticamente sólidos, pero sin los detalles que ante todo interesan a los expertos. Esencialmente, un libro puede «enseñar» si la voz del profesor está presente, si el material es seleccionado cuidadosamente para incluir información básica y si se presta una gran atención a la lógica y a la secuencia. Este texto ofrece una presentación profesional y pragmática dedicada *a* y *para* los estudiantes.

Espero que los lectores de este libro disfruten del estudio de la fisiología. Quienes aprendan bien sus fundamentos recibirán su recompensa durante sus carreras profesionales.

Linda S. Costanzo

Agradecimientos

Agradezco sinceramente las contribuciones de William Schmitt y Barbara Cicalese de Elsevier y de Nancy Lombardi, editora de producción, en la preparación de la cuarta edición de *Fisiología*. El dibujante, Matthew Chansky, revisó las figuras existentes y creó otras nuevas, y todas complementan el texto a la perfección.

Mis colegas de la Virginia Commonwealth University han respondido fielmente a mis preguntas, especialmente los Drs. Clive Baumgarten, Margaret Biber, Robert Downs, Diomedes Logothetis, Roland Pittman y Raphael Witorsch. Mi sincero agradecimiento también a todos los estudiantes de medicina del mundo que generosamente han compartido conmigo sus experiencias con las ediciones previas del libro.

Como siempre, mi marido, Richard, y nuestros hijos, Dan y Rebecca, han ofrecido un apoyo entusiasta y un amor incondicional, que dan al libro su esencia.

Linda S. Costanzo

Índice de capítulos

1. Fisiología celular 1

2. Sistema nervioso autónomo 45

3. Neurofisiología 65

4. Fisiología cardiovascular 111

5. Fisiología respiratoria 183

6. Fisiología renal 235

7. Fisiología ácido-base 299

8. Fisiología gastrointestinal 327

9. Fisiología endocrina 379

10. Fisiología reproductiva 443

Respuestas a los cuestionarios de autoevaluación 465

Índice alfabético 469

Abreviaturas y símbolos frecuentes 494

1

Fisiología celular

Entender las funciones de los sistemas orgánicos requiere un profundo conocimiento de los mecanismos celulares básicos. Aunque cada sistema orgánico tiene una función global diferente, todos parten de un conjunto común de principios fisiológicos.

En este capítulo se presentan los siguientes principios básicos de fisiología: los líquidos corporales, con especial hincapié en las diferencias de composición del líquido intracelular y extracelular; la creación de estas diferencias de concentración por procesos de transporte en las membranas celulares; el origen de la diferencia de potencial eléctrico a través de las membranas celulares, especialmente en células excitables como las del nervio y el músculo; la generación de potenciales de acción y su propagación en células excitables; la transmisión de información entre células a través de las sinapsis y el cometido de los neurotransmisores, y los mecanismos que conectan los potenciales de acción a la contracción en las células musculares.

Volumen y composición de los líquidos corporales, 1
Características de las membranas celulares, 4
Transporte a través de las membranas celulares, 5
Potenciales de difusión y de equilibrio, 15
Potencial de membrana en reposo, 17
Potenciales de acción, 18
Transmisión sináptica y neuromuscular, 25
Músculo esquelético, 32
Músculo liso, 39
Resumen, 42
Autoevaluación, 42

Estos principios de fisiología celular forman un grupo de temas recurrentes e interrelacionados que, una vez comprendidos, pueden aplicarse e integrarse en la función de cada sistema orgánico.

Volumen y composición de los líquidos corporales

DISTRIBUCIÓN DE AGUA EN LOS COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORALES

El agua constituye una proporción considerable del peso del cuerpo humano. La cantidad total de líquido o agua se llama **agua corporal total** y representa del 50% al 70% del peso corporal. Por ejemplo, un hombre de 70 kilos (kg), cuya agua corporal total representa el 65% de su peso, tiene 45,5 kg o 45,5 litros (l) de agua (1 kg de agua ≈ 1 l de agua). En general, el agua corporal total es inversamente proporcional a la grasa corporal. Por tanto, el agua corporal total representa un porcentaje mayor del peso cuando la grasa corporal es baja, y un porcentaje menor cuando la grasa corporal es alta. Dado que las mujeres tienen un porcentaje mayor de tejido adiposo que los hombres, tienden a contener menos agua corporal. La distribución del agua en los compartimentos de los líquidos corporales se describe brevemente en este capítulo y con mayor detalle en el capítulo 6.

El agua corporal total se distribuye en dos grandes compartimentos de líquidos corporales: el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC) (fig. 1-1). El **LIC** está en el interior de las células y constituye dos terceras partes del agua corporal total; el **LEC** está en el exterior de las mismas y supone una tercera parte del agua corporal total. El LIC y el LEC están separados por las membranas celulares.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

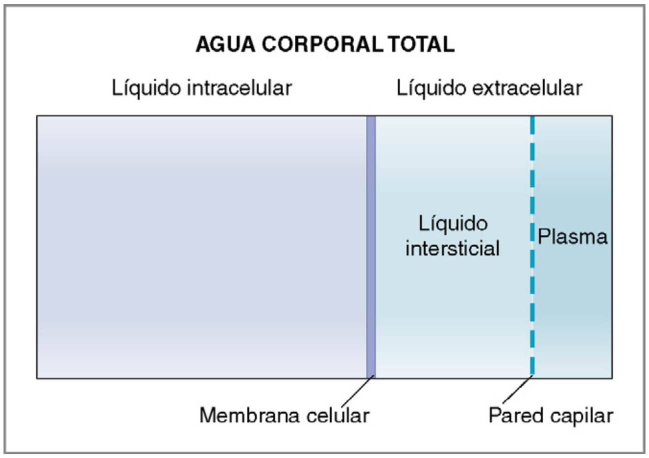


Figura 1-1 **Compartimentos de los líquidos corporales.**

El LEC se divide, a su vez, en dos compartimentos: el plasma y el líquido intersticial. El **plasma** es el líquido que circula por los vasos sanguíneos y es el más pequeño de los dos subcompartimentos del LEC. El **líquido intersticial** es el líquido que realmente baña las células y el mayor de los dos subcompartimentos. El plasma y el líquido intersticial están separados por la pared capilar y este segundo es un **ultrafiltrado** del plasma formado mediante procesos de filtración a través de la pared capilar. Puesto que la pared capilar es prácticamente impermeable a moléculas grandes como las proteínas del plasma, el líquido intersticial contiene pocas o ninguna proteína.

En el capítulo 6 se presenta el método para calcular el volumen de los compartimentos de líquidos corporales.

COMPOSICIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORALES

La composición de los líquidos corporales no es uniforme. El LIC y el LEC tienen concentraciones muy diferentes de diversos solutos. También existen algunas diferencias predecibles en las concentraciones de solutos entre el plasma y el líquido intersticial que son consecuencia de la exclusión de proteínas del líquido intersticial.

Unidades para medir las concentraciones de solutos

Habitualmente, las **cantidades** de soluto se expresan en moles, equivalentes u osmoles. Asimismo, las **concentraciones** de solutos se expresan en moles por litro (mol/l), equivalentes por litro (Eq/l) u osmoles por litro (Osm/l). En las soluciones biológicas, las concentraciones de solutos suelen ser bastante bajas y se expresan en *mili*moles por litro (mmol/l), *mili*equivalentes por litro (mEq/l) o *mili*osmoles por litro (mOsm/l).

Un **mol** son 6×10^{23} moléculas de una sustancia. Un **milimol** son 1/1.000 o 10^{-3} moles. Una concentración de glucosa de 1 mmol/l tiene 1×10^{-3} moles de glucosa en 1 l de solución.

Se usa un **equivalente** para describir la cantidad de soluto cargado (ionizado) y es el número de moles del soluto multiplicado por su valencia. Por ejemplo, un mol de cloruro potásico (KCl) en solución se disocia en un equivalente de potasio (K^+) y un equivalente de cloro (Cl^-). Asimismo, un mol de cloruro cálcico ($CaCl_2$) en solución se disocia en *dos* equivalentes de calcio (Ca^{2+}) y *dos* equivalentes de cloro (Cl^-); por consiguiente, una concentración de Ca^{2+} de 1 mmol/l equivale a 2 mEq/l.

Un **osmol** es el número de partículas en las que se disocia un soluto en solución. La **osmolaridad** es la concentración de partículas en solución expresada en osmoles por litro. Si un soluto no se disocia en solución (p. ej., glucosa), entonces su osmolaridad es igual a su molaridad. Si un soluto se disocia en más de una partícula en solución (p. ej., NaCl), entonces su osmolaridad es igual a la molaridad multiplicada por el número de partículas en solución. Por ejemplo, una solución que contiene 1 mmol/l de NaCl es 2 mOsm/l, porque el NaCl se disocia en 2 partículas.

El **pH** es un término logarítmico que se utiliza para expresar la concentración de hidrógeno (H^+). Debido a que la concentración de H^+ de los líquidos corporales es muy baja (p. ej., 40×10^{-9} Eq/l en sangre arterial), se expresa de forma más práctica como un término logarítmico, el pH. El signo negativo significa que el pH disminuye a medida que aumenta la concentración de H^+, y el pH aumenta a medida que disminuye la concentración de H^+. Por tanto,

$$\mathrm{pH} = -\log_{10}[\mathrm{H}^+]$$

PROBLEMA. Dos hombres, el sujeto A y el sujeto B, tienen trastornos que causan una producción excesiva de ácido en el organismo. Los análisis indican la acidez de la sangre del sujeto A en términos de $[H^+]$ y la acidez de la sangre del sujeto B en términos de pH. El sujeto A tiene una $[H^+]$ arterial de 65×10^{-9} Eq/l, y el B tiene un pH arterial de 7,3. *¿Cuál de ellos tiene la mayor concentración de H^+ en la sangre?*

SOLUCIÓN. Para comparar la acidez de la sangre de cada sujeto, convierta la $[H^+]$ del sujeto A a pH de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
\mathrm{pH} &= -\log_{10}[\mathrm{H}^+] \\
&= -\log_{10}(6{,}5 \times 10^{-9}\ \mathrm{Eq/L}) \\
&= -\log_{10}(6{,}5 \times 10^{-8}\ \mathrm{Eq/L}) \\
\log_{10} 6{,}5 &= 0{,}81 \\
\log_{10} 10^{-8} &= -8{,}0 \\
\log_{10} 6{,}5 \times 10^{-8} &= 0{,}81 + (-8{,}0) = -7{,}19 \\
\mathrm{pH} &= -(-7{,}19) = 7{,}19
\end{aligned}$$

Por tanto, el sujeto A tiene un pH sanguíneo de 7,19 calculado a partir de la $[H^+]$, y el B, de 7,3. El sujeto A tiene un pH sanguíneo más bajo, lo que refleja una mayor $[H^+]$ y un estado más ácido.

Electroneutralidad de los compartimentos de líquidos corporales

Cada compartimento de líquidos corporales debe obedecer al **principio de electroneutralidad macroscópica;** es decir, cada compartimento debe tener la misma concentración, en mEq/l, de cargas positivas **(cationes)** y de cargas negativas **(aniones).** No puede haber más cationes que aniones, ni viceversa. Incluso cuando existe una diferencia de potencial a través de la membrana celular, el equilibrio de las cargas aún se mantiene en las soluciones globales (macroscópicas). Debido a que las diferencias de potencial se crean por la separación de sólo unas pocas cargas adyacentes a la membrana, esta pequeña separación de cargas no es suficiente para cambiar perceptiblemente las concentraciones globales.

Composición de los líquidos intracelular y extracelular

Las composiciones del LIC y del LEC son notablemente diferentes, como se muestra en la tabla 1-1. El principal catión del **LEC** es el sodio (Na^+) y los aniones de equilibrio son cloro (Cl^-) y bicarbonato (HCO_3^-). Los principales cationes del **LIC** son potasio (K^+) y magnesio (Mg^{2+}), y los aniones de equilibrio son proteínas y fosfatos orgánicos. Otras diferencias significativas de composición afectan al Ca^{2+} y al pH. Habitualmente, el LIC tiene una concentración muy baja de Ca^{2+} ionizado ($\approx 10^{-7}$ mol/l), mientras que la concentración de Ca^{2+} en el LEC es mayor, de aproximadamente 4 órdenes de magnitud. El LIC es más ácido (tiene un pH más bajo) que el LEC. Por tanto, las sustancias que se encuentran en concentraciones altas en el LEC tienen concentraciones bajas en el LIC y viceversa.

Sorprendentemente, dadas las diferencias de concentración de solutos individuales, la concentración total de solutos **(osmolaridad)** es igual en el LIC y el LEC. Esta equivalencia se consigue porque el agua fluye libremente a través de las membranas celulares. Cualquier diferencia transitoria de la osmolaridad que haya entre el LIC y el LEC se disipa rápidamente por el movimiento del agua hacia el interior o el exterior de las células para restablecer la equivalencia.

Tabla 1-1 Composiciones aproximadas de los líquidos intracelular y extracelular

Sustancia y unidades	Líquido extracelular	Líquido intracelular*
Na^+ (mEq/l)	140	14
K^+ (mEq/l)	4	120
Ca^{2+}, ionizado (mEq/l)	2,5†	1×10^{-4}
Cl^- (mEq/l)	105	10
HCO_3^- (mEq/l)	24	10
pH‡	7,4	7,1
Osmolaridad (mOsm/l)	290	290

*Los principales aniones del líquido intracelular son proteínas y fosfatos orgánicos.

†La [Ca^{2+}] total correspondiente en el líquido extracelular es de 5 mEq/l o 10 mg/dl.

‡El pH es $-\log_{10}$ de la [H^+]; un pH de 7,4 corresponde a una [H^+] de 40×10^{-9} Eq/l.

Creación de diferencias de concentración a través de las membranas celulares

Las diferencias en la concentración de solutos a través de las membranas celulares se crean y se mantienen mediante mecanismos de transporte con gasto de energía en las membranas celulares.

El más conocido de estos mecanismos de transporte es la Na^+-K^+ ATPasa (bomba de Na^+-K^+), que transporta Na^+ del LIC al LEC y, simultáneamente, transporta K^+ del LEC al LIC. Tanto el Na^+ como el K^+ se transportan contra sus gradientes electroquímicos respectivos; por tanto, se necesita una fuente de energía, el trifosfato de adenosina (ATP). La Na^+-K^+ ATPasa se encarga de crear los grandes gradientes de concentración de Na^+ y K^+ que se producen a través de las membranas celulares (es decir, la baja concentración intracelular de Na^+ y la alta concentración intracelular de K^+).

De forma parecida, la concentración intracelular de Ca^{2+} se mantiene a un nivel mucho más bajo que la concentración extracelular de Ca^{2+}. Esta diferencia de concentración se establece, en parte, por una Ca^{2+} ATPasa de la membrana celular que bombea Ca^{2+} en contra de su gradiente electroquímico. Igual que la Na^+-K^+ ATPasa, la Ca^{2+} ATPasa utiliza ATP como fuente de energía directa.

Además de los transportadores que utilizan directamente ATP, otros transportadores establecen diferencias de concentración a través de la membrana celular utilizando el gradiente de concentración transmembrana de Na^+ (establecido por la Na^+-K^+ ATPasa) como fuente de energía. Estos transportadores crean gradientes de concentración para glucosa, aminoácidos, Ca^{2+} y H^+ sin la utilización directa de ATP.

Está claro que las membranas celulares disponen de la maquinaria para crear grandes gradientes de concentración. Sin embargo, si las membranas celulares fueran libremente permeables a todos los solutos, estos gradientes se disiparían rápidamente. Por tanto, es muy importante que las membranas celulares *no* sean libremente permeables a todas las sustancias sino que, más bien, tengan permeabilidades selectivas que mantengan los gradientes de concentración establecidos por los procesos de transporte con consumo de energía.

Directa o indirectamente, las diferencias de composición entre el LIC y LEC se encuentran en cada función fisiológica importante, como ilustran los siguientes ejemplos: (1) el potencial de membrana en reposo del nervio y el músculo depende fundamentalmente de la diferencia en la concentración de K^+ a través de la membrana celular; (2) el aumento del potencial de acción de estas células excitables depende de las diferencias en la concentración de

Na^+ a través de la membrana celular; (3) el acoplamiento excitación-contracción en las células musculares depende de las diferencias en la concentración de Ca^{2+} a través de la membrana celular y la membrana del retículo sarcoplásmico, y (4) la absorción de nutrientes esenciales depende del gradiente de concentración transmembrana de Na^+ (p. ej., absorción de glucosa en el intestino delgado o reabsorción de glucosa en el túbulo renal proximal).

Diferencias de concentración entre plasma y líquido intersticial

Como se ha explicado antes, el LEC consta de dos subcompartimentos: el líquido intersticial y el plasma. La diferencia más importante en la composición de estos dos compartimentos es la presencia de proteínas (p. ej., albúmina) en el compartimento del plasma. Las proteínas plasmáticas no cruzan con facilidad las paredes capilares por su gran tamaño molecular y, por tanto, no se encuentran en el líquido intersticial.

La ausencia de proteínas del líquido intersticial tiene consecuencias secundarias. Las proteínas plasmáticas están cargadas negativamente y esta carga negativa provoca una redistribución de pequeños cationes y aniones que penetran a través de la pared capilar, llamado **equilibrio de Gibbs-Donnan.** La redistribución puede explicarse de la siguiente forma: el compartimento plasmático contiene las proteínas impermeables, de carga negativa. Para cumplir los requisitos de electroneutralidad, el compartimento plasmático debe tener una concentración ligeramente inferior de aniones pequeños (p. ej., Cl^-) y ligeramente superior de cationes pequeños (p. ej., Na^+ y K^+) que el líquido intersticial. La pequeña diferencia de concentración de los iones que pueden atravesar la membrana se expresa con el **cociente de Gibbs-Donnan,** que proporciona la concentración en plasma frente a líquido intersticial para los aniones y en líquido intersticial frente a plasma para los cationes. Por ejemplo, la concentración de Cl^- en el plasma es ligeramente menor que la concentración de Cl^- en el líquido intersticial (por el efecto de las proteínas plasmáticas que no pueden atravesar la membrana); el cociente de Gibbs-Donnan del Cl^- es de 0,95, lo que significa que $[Cl^-]_{plasma}/[Cl^-]_{líquido\ intersticial}$ es igual a 0,95. Para el Na^+, el cociente de Gibbs-Donnan también es de 0,95, pero, al tener una carga positiva, el Na^+ se orienta en sentido contrario y $[Na^+]_{líquido\ intersticial}/[Na^+]_{plasma}$ es igual a 0,95. En general, estas pequeñas diferencias de concentración de cationes y aniones pequeños se ignoran.

Características de las membranas celulares

Las membranas celulares están compuestas, principalmente, por lípidos y proteínas. El componente lipídico consiste en fosfolípidos, colesterol y glucolípidos, y es responsable de la alta permeabilidad de las membranas celulares a las sustancias liposolubles, como dióxido de carbono, oxígeno, ácidos grasos y hormonas esteroideas. El componente lipídico de las membranas celulares también es responsable de la baja permeabilidad de las membranas celulares a sustancias hidrosolubles como iones, glucosa y aminoácidos. El componente proteico de la membrana consta de transportadores, enzimas, receptores hormonales, antígenos de superficie celular y canales de iones y agua.

COMPONENTE FOSFOLIPÍDICO DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Los fosfolípidos constan de un esqueleto de glicerol fosforilado («cabeza») y dos «colas» de ácidos grasos (fig. 1-2). El esqueleto de glicerol es **hidrofílico** (soluble en agua) y las colas de ácidos grasos son **hidrofóbicas** (insolubles en agua). Por tanto, las moléculas de fosfolípidos tienen propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas y se denominan **anfipáticas.** En una interfase aceite-agua (v. fig. 1-2A), las moléculas de fosfolípidos forman una monocapa y se orientan de forma que el esqueleto de glicerol se disuelve en la fase acuosa y las colas de ácidos grasos se disuelven en la fase oleosa. En las membranas celulares (v. fig. 1-2B), los fosfolípidos se orientan de forma que las colas de ácidos grasos liposolubles se enfrentan entre sí y las cabezas de glicerol hidrosolubles se alejan entre sí, disolviéndose en las soluciones acuosas del LIC o LEC. Esta orientación crea una **bicapa lipídica.**

COMPONENTE PROTEICO DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Las proteínas de las membranas celulares pueden ser integrales o periféricas, según si abarcan toda la membrana o se encuentran sólo en un lado. La distribución

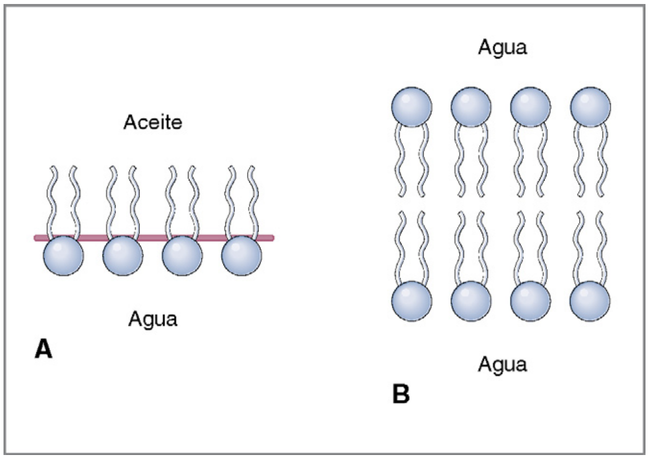


Figura 1-2 Orientación de las moléculas de fosfolípidos en interfases aceite y agua. Se representan la orientación del fosfolípido en una interfase aceite-agua **(A)** y la orientación del fosfolípido en una bicapa, como sucede en la membrana celular **(B).**

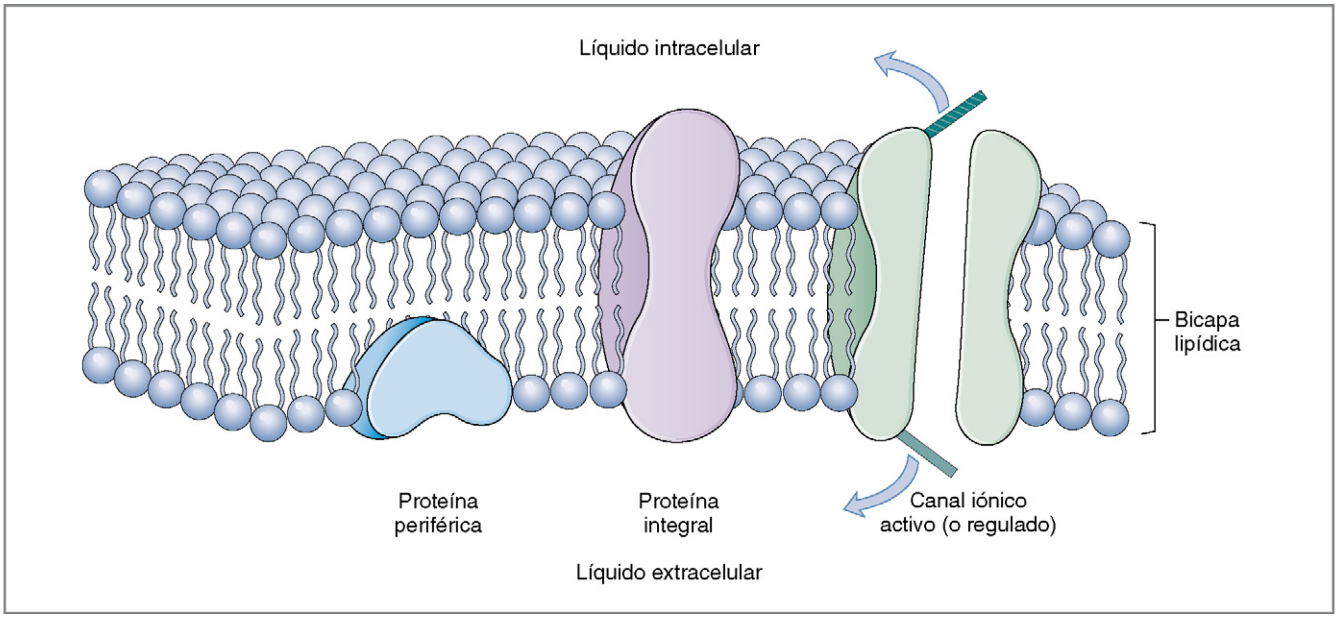


Figura 1-3 **Modelo del mosaico fluido para las membranas celulares.**

de proteínas en una bicapa fosfolipídica se ilustra con el **modelo del mosaico fluido,** mostrado en la figura 1-3.

- Las **proteínas integrales de membrana** están incrustadas y ancladas a la membrana celular por **interacciones hidrofóbicas.** Para eliminar una proteína integral de la membrana celular, deben romperse sus inserciones en la bicapa lipídica (p. ej., con detergentes). Algunas proteínas integrales son **proteínas transmembrana,** lo que significa que atraviesan la bicapa lipídica una o más veces; por tanto, las proteínas transmembrana están en contacto con el LEC y el LIC. Ejemplos de proteínas integrales transmembrana son receptores activados por ligando (p. ej., para hormonas o neurotransmisores), proteínas de transporte (p. ej., Na^+-K^+ ATPasa), poros, canales iónicos, moléculas de adhesión celular y proteínas de unión a GTP (proteínas G). Otras proteínas integrales están incrustadas en la membrana pero no la atraviesan.
- Las **proteínas periféricas de membrana** *no* están incrustadas en la membrana y *no* están unidas covalentemente a componentes de la membrana celular. Están unidas laxamente al lado intracelular o extracelular de la membrana por **interacciones electrostáticas** (p. ej., con proteínas integrales) y pueden eliminarse con tratamientos suaves que rompen enlaces iónicos o de hidrógeno. Un ejemplo de proteína periférica de membrana es la **anquirina,** que «ancla» el citoesqueleto de los eritrocitos a una proteína integral de transporte de membrana, el intercambiador Cl^--HCO_3^- (también llamada proteína de la banda 3).

Transporte a través de las membranas celulares

El transporte de sustancias a través de las membranas celulares se realiza mediante varios tipos de mecanismos (tabla 1-2).

Las sustancias pueden ser transportadas a favor de un gradiente electroquímico (descendente) o en contra de un gradiente electroquímico (ascendente). El transporte **descendente** se produce por difusión simple o facilitada y no requiere ningún aporte de energía metabólica. El transporte **ascendente** se produce por transporte activo, que puede ser primario o secundario. El transporte activo primario y secundario se distinguen entre sí por la fuente de energía. El primero requiere un aporte *directo* de energía metabólica, mientras que el segundo utiliza un aporte *indirecto* de energía metabólica.

Otras diferencias entre los mecanismos de transporte se basan en si el proceso incluye una proteína transportadora. La difusión simple es la única forma de transporte que *no* está mediada por una proteína transportadora. En la difusión facilitada, en el transporte activo primario y el secundario intervienen proteínas integrales de membrana y se denominan **transporte mediado por transportador.** Todas las formas de transporte mediado por transportador comparten tres características: saturación, estereoespecificidad y competición.

- **Saturación.** La saturabilidad se basa en el concepto de que las proteínas portadoras tienen un número limitado de sitios de unión para el soluto. La figura 1-4 muestra

Tabla 1-2 Resumen del transporte de membrana

Tipo de transporte	Activo o pasivo	Mediado por portador	Usa energía metabólica	Depende del gradiente de Na^+
Difusión simple	Pasivo; descendente	No	No	No
Difusión facilitada	Pasivo; descendente	Sí	No	No
Transporte activo primario	Activo; ascendente	Sí	Sí; directa	No
Cotransporte	Activo secundario*	Sí	Sí; indirecta	Sí (los solutos se mueven en la misma dirección que el Na^+ a través de la membrana celular)
Contratransporte	Activo secundario*	Sí	Sí; indirecta	Sí (los solutos se mueven en dirección contraria al Na^+ a través de la membrana celular)

*El Na^+ se transporta de forma pasiva y uno o más solutos se transportan de forma activa.

la relación entre la velocidad del transporte mediado por el portador y la concentración del soluto. En concentraciones bajas de solutos, existen muchos sitios de unión y la velocidad del transporte aumenta considerablemente a medida que aumenta la concentración. Sin embargo, en concentraciones altas de solutos, apenas hay sitios de unión y la velocidad de transporte se estabiliza. Por último, cuando todos los sitios de unión están ocupados, se alcanza la saturación en un punto llamado **transporte máximo** o **T_m.** La cinética del transporte mediado por portador es similar a la cinética enzimática de Michaelis-Menten; en ambas intervienen proteínas con un número limitado de sitios de unión. (La T_m es similar a la $V_{máx}$ de la cinética enzimática.)

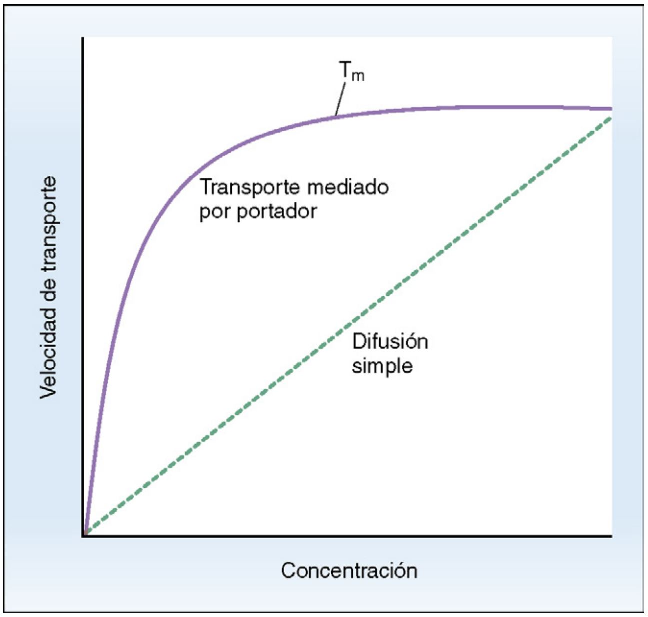


Figura 1-4 **Cinética del transporte mediado por portador.** T_m, Transporte máximo.

Un ejemplo de transporte saturable es el de glucosa limitado por T_m en el túbulo proximal renal.

- **Estereoespecificidad.** Los sitios de unión para el soluto en las proteínas transportadoras son estereoespecíficos. Por ejemplo, el transportador de glucosa en el túbulo proximal renal reconoce y transporta el isómero natural (la D-glucosa) pero no reconoce ni transporta el isómero no natural (la L-glucosa). En cambio, la difusión simple no distingue entre los dos isómeros de glucosa porque no interviene ninguna proteína transportadora.
- **Competición.** Aunque los sitios de unión de los solutos transportados son bastante específicos, pueden reconocer, unir e incluso transportar solutos químicamente relacionados. Por ejemplo, el transportador de glucosa es específico de la D-glucosa, pero también reconoce y transporta un azúcar muy relacionado (la D-galactosa). Por tanto, la presencia de D-galactosa inhibe el transporte de D-glucosa al ocupar algunos de los sitios de unión, haciendo que no estén disponibles para la glucosa.

DIFUSIÓN SIMPLE

Difusión de no electrolitos

La difusión simple es resultado del movimiento térmico aleatorio de moléculas, como se muestra en la figura 1-5. Dos soluciones, A y B, están separadas por una membrana que es permeable al soluto. La concentración de soluto en A es, inicialmente, el doble que la de B. Las moléculas del soluto están en movimiento constante, con la misma probabilidad de que una molécula dada atraviese la membrana hacia la otra solución. Sin embargo, puesto que hay el doble de moléculas del soluto en la solución A que en la B, habrá mayor movimiento de moléculas de A a B que de B a A. Es decir, habrá una **difusión neta** del soluto de A a B, que continuará hasta que las concentraciones de soluto

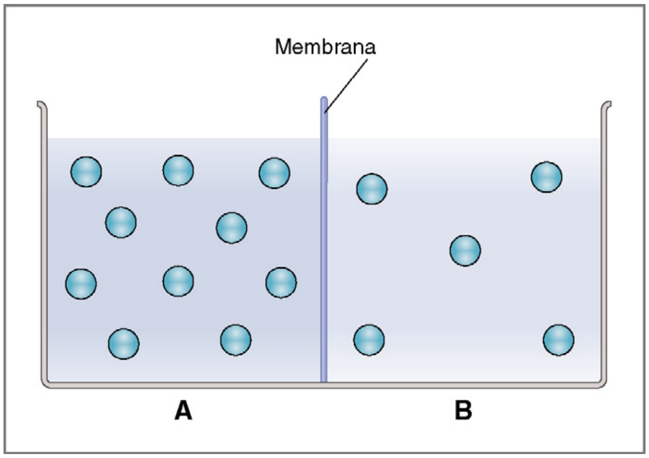


Figura 1-5 **Difusión simple.** Las dos soluciones, **A** y **B**, están separadas por una membrana, que es permeable al soluto *(círculos).* La solución A inicialmente contiene una concentración de soluto más alta que la solución B.

de ambas soluciones se igualen (aunque el movimiento aleatorio de moléculas continuará siempre).

La difusión neta del soluto se llama **flujo (J)** y depende de las siguientes variables: tamaño del gradiente de concentración, coeficiente de partición, coeficiente de difusión, grosor de la membrana y superficie disponible para la difusión.

GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN ($C_A - C_B$)

El gradiente de concentración a través de la membrana es la fuerza impulsora de la difusión neta. A mayor diferencia en la concentración de soluto entre la solución A y la solución B, mayor es la fuerza impulsora y mayor la difusión neta. También sucede que, si las concentraciones de ambas soluciones son iguales, no hay fuerza impulsora ni difusión neta.

COEFICIENTE DE PARTICIÓN (K)

Por definición, el coeficiente de partición describe la solubilidad de un soluto en aceite respecto a su solubilidad en agua. A mayor solubilidad relativa en aceite, mayor es el coeficiente de partición y más fácil es que el soluto se disuelva en la bicapa lipídica de la membrana celular. Los solutos no polares tienden a ser solubles en aceite y sus valores de coeficiente de partición son altos, mientras que los solutos polares tienden a ser insolubles en aceite y sus valores de coeficiente de partición son bajos. El coeficiente de partición puede medirse añadiendo el soluto a una mezcla de aceite de oliva y agua; luego, se mide su concentración en la fase oleosa respecto a su concentración en la fase acuosa. Por tanto,

$$K = \frac{\text{Concentración en aceite de oliva}}{\text{Concentración en agua}}$$

COEFICIENTE DE DIFUSIÓN (D)

El coeficiente de difusión depende de características como el tamaño de la molécula de soluto y la viscosidad del medio. Se define mediante la ecuación de Stokes-Einstein (v. más adelante). El coeficiente de difusión se relaciona *inversamente* con el radio molecular del soluto y la viscosidad del medio. Por tanto, los solutos pequeños en soluciones no viscosas tienen los coeficientes de difusión mayores y se difunden más fácilmente; los solutos grandes en soluciones viscosas tienen los coeficientes de difusión más pequeños y no se difunden con tanta facilidad. Por tanto,

$$D = \frac{KT}{6\pi r \eta}$$

donde

D = Coeficiente de difusión
K = Constante de Boltzmann
T = Temperatura absoluta (K)
r = Radio molecular
η = Viscosidad del medio

GROSOR DE LA MEMBRANA (ΔX)

Cuanto más gruesa es la membrana celular, mayor es la distancia de difusión para el soluto y menor la velocidad de difusión.

SUPERFICIE (A)

Cuanto mayor es la superficie disponible de la membrana, mayor es la velocidad de difusión. Por ejemplo, gases liposolubles como el oxígeno y el dióxido de carbono tienen velocidades de difusión especialmente elevadas a través de las membranas celulares. Estas altas velocidades pueden atribuirse a la gran superficie de difusión del componente lipídico de la membrana.

Para simplificar la descripción de la difusión, varias de las características citadas anteriormente pueden combinarse en un único término llamado **permeabilidad (P).** Ésta incluye el coeficiente de partición, el coeficiente de difusión y el grosor de la membrana. Por tanto,

$$P = \frac{KD}{\Delta x}$$

Al combinar diversas variables en permeabilidad, la velocidad de difusión neta se simplifica a la siguiente expresión:

$$J = PA(C_A - C_B)$$

donde

J = Velocidad neta de difusión (mmol/s)
P = Permeabilidad (cm/s)
A = Surperficie de difusión (cm^2)
C_A = Concentración en la solución A (mmol/l)
C_B = Concentración en la solución B (mmol/l)

PROBLEMA. Las soluciones A y B están separadas por una membrana cuya permeabilidad a la urea es de 2×10^{-5} cm/s y cuya superficie es de 1 cm^2. La concentración de urea en A es de 10 mg/ml y en B, de 1 mg/ml. El coeficiente de partición de la urea es de 10^{-3}, medido en una mezcla de aceite-agua. ***¿Cuáles son la velocidad inicial y la dirección de la difusión neta de la urea?***

SOLUCIÓN. Obsérvese que el coeficiente de partición es una información superflua porque se da el valor de la permeabilidad, que ya lo incluye. El flujo neto puede calcularse sustituyendo los siguientes valores en la ecuación de la difusión neta: suponga que 1 ml de agua = 1 cm^3. Por tanto,

$$J = PA(C_A - C_B)$$

donde

$$J = 2 \times 10^{-5}\,\text{cm/s} \times 1\,\text{cm}^2 \times (10\,\text{mg/ml} - 1\,\text{mg/ml})$$

$$J = 2 \times 10^{-5}\,\text{cm/s} \times 1\,\text{cm}^2 \times (10\,\text{mg/cm}^3 - 1\,\text{mg/cm}^3)$$

$$= 1{,}8 \times 10^{-4}\,\text{mg/s}$$

Se ha calculado que la *magnitud* del flujo neto es de $1{,}8 \times 10^{-4}$ mg/s. La *dirección* del flujo neto puede determinarse intuitivamente porque el flujo neto se producirá del área de alta concentración (solución A) al área de baja concentración (solución B). La difusión neta continuará hasta que se igualen las concentraciones de urea de las dos soluciones, momento en el que la fuerza impulsora será de cero.

Difusión de electrolitos

Hasta ahora, en la exposición sobre la difusión se ha supuesto que el soluto no es un electrolito (es decir, no está cargado). Sin embargo, si el soluto en difusión es un **ion** o un **electrolito,** la presencia de carga en el soluto tiene dos consecuencias adicionales.

En primer lugar, si hay una diferencia de potencial a través de la membrana, alterará la velocidad neta de difusión de un soluto cargado. (Una diferencia de potencial no altera la velocidad de difusión de un no electrolito.) Por ejemplo, la difusión de iones K^+ se enlentecerá si el K^+ se está difundiendo a un área de carga positiva, y se acelerará si se está difundiendo a un área de carga negativa. Según la orientación de la diferencia de potencial y la carga del ion en difusión, este efecto de la diferencia de potencial puede o ser aditivo o invalidar los efectos de las diferencias en las concentraciones. Si el gradiente de concentración y el efecto de la carga están orientados en la misma dirección a través de la membrana, se combinarán; si están orientados en direcciones opuestas, se anularán entre sí.

En segundo lugar, cuando un soluto cargado se difunde a favor de un gradiente de concentración, la difusión *por sí misma* puede generar una diferencia de potencial a través de la membrana llamado **potencial de difusión.** El concepto de potencial de difusión se explicará de forma más detallada en otra sección.

DIFUSIÓN FACILITADA

Igual que la difusión simple, la difusión facilitada se produce a favor de un gradiente de potencial electroquímico; por tanto no requiere aporte de energía metabólica. Sin embargo, a diferencia de la difusión simple, la difusión facilitada utiliza un transportador de membrana y muestra todas las características del transporte mediado por transportador: saturación, estereoespecificidad y competición. En una concentración baja de soluto, la difusión facilitada habitualmente es más rápida que la difusión simple (es decir, es facilitada) gracias a la función del transportador. Sin embargo, en concentraciones más altas, los transportadores se saturarán y la difusión facilitada se estabilizará. (Por el contrario, la difusión simple se producirá siempre que exista un gradiente de concentración para el soluto.)

Un excelente ejemplo de difusión facilitada es el transporte de **D-glucosa** en células de músculo esquelético y en adipocitos por el transportador **GLUT4.** El transporte de glucosa se produce siempre que la concentración sanguínea de glucosa sea más alta que la concentración intracelular de glucosa y siempre que los transportadores no se saturen. Otros monosacáridos como la D-galactosa, la 3-*O*-metil glucosa y la floricina inhiben competitivamente el transporte de glucosa porque se unen a los sitios de transporte del transportador. El soluto competitivo puede ser transportado por sí mismo (p. ej., D-galactosa) o simplemente ocupar los sitios de unión e impedir la unión de la glucosa (p. ej., floricina). Como se ha indicado antes, el estereoisómero no fisiológico (la L-glucosa) no es reconocido por el portador para la difusión facilitada y, por tanto, ni es unido ni es transportado.

TRANSPORTE ACTIVO PRIMARIO

En el transporte activo, uno o más solutos se mueven contra un gradiente de potencial electroquímico (ascendente). Es decir, el soluto se mueve de una zona de baja concentración (o potencial electroquímico bajo) a otra de alta concentración (o potencial electroquímico alto). Puesto que el movimiento *ascendente* de un soluto es un trabajo, debe aportarse energía metabólica en forma de ATP. En el proceso, el ATP es hidrolizado a difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i), liberando energía del enlace fosfato terminal de alta energía del ATP. Cuando el fosfato terminal se libera, es transferido a la proteína transportadora, iniciando un ciclo de fosforilación y desfosforilación. Cuando la fuente de energía de ATP se acopla directamente al proceso de transporte, se llama transporte activo *primario*. Los siguientes son tres ejemplos de transporte activo primario en los sistemas fisiológicos: la Na^+-K^+ ATPasa presente en todas las membranas celulares, la Ca^{2+} ATPasa presente en los retículos sarcoplásmico y endoplásmico y la H^+-K^+ ATPasa de las células parietales del estómago.

Na^+-K^+ ATPasa (bomba Na^+-K^+)

La Na^+-K^+ ATPasa se encuentra en las membranas de todas las células. Bombea Na^+ del LIC al LEC y K^+ del LEC al LIC (fig. 1-6). Cada ion se mueve contra su gradiente electroquímico correspondiente. La estequiometría puede variar pero, habitualmente, por cada 3 iones Na^+ bombeados fuera de la célula, se bombean 2 iones K^+ hacia dentro. Esta estequiometría de 3 iones Na^+ por 2 iones K^+ significa que, por cada ciclo de la Na^+-K^+ ATPasa, se bombea más carga positiva fuera de la célula que hacia dentro. Por tanto, el proceso se denomina **electrogénico** porque crea una separación de cargas y una diferencia de potencial. La Na^+-K^+ ATPasa se encarga de mantener los gradientes de concentración de Na^+ y K^+ a través de las membranas celulares, manteniendo baja la concentración intracelular de Na^+ y alta la concentración intracelular de K^+.

La Na^+-K^+ ATPasa consta de subunidades α y β. La subunidad α contiene la actividad ATPasa, además de los sitios de unión de los iones transportados, Na^+ y K^+. La Na^+-K^+ ATPasa pasa por dos estados conformacionales mayores, E_1 y E_2. En el **estado E_1,** los sitios de unión de Na^+ y K^+ están de cara al líquido intracelular y la enzima tiene una alta afinidad por el Na^+. En el **estado E_2,** los sitios de unión de Na^+ y K^+ están de cara al líquido extracelular y la enzima tiene una alta afinidad por el K^+. La función de transporte de iones de la enzima (es decir, bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ hacia dentro) se basa en el ciclo entre los estados E_1 y E_2 y la energía se obtiene de la hidrólisis del ATP.

El **ciclo de transporte** se muestra en la figura 1-6. El ciclo empieza con la enzima en el estado E_1, unida al ATP. En el estado E_1, los sitios de unión de los iones están de cara al líquido intracelular y la enzima tiene una alta afinidad por el Na^+; se unen 3 iones Na^+, el ATP es hidrolizado y el fosfato terminal del ATP es transferido a la enzima produciendo un estado $E_1{\sim}P$, de alta energía. Ahora tiene lugar un gran cambio conformacional y la enzima pasa de $E_1{\sim}P$ a $E_2{\sim}P$. En el estado E_2, los sitios de unión de los iones están de cara al líquido extracelular, la afinidad por el Na^+ es baja y la afinidad por el K^+, alta. Los 3 iones Na^+ se liberan de la enzima al líquido extracelular, se unen 2 iones K^+ y se libera fosfato inorgánico de E_2. La enzima ahora se une al ATP intracelular y hay otro gran cambio conformacional que devuelve la enzima al estado E_1; los 2 iones K^+ se liberan al líquido intracelular y la enzima está preparada para otro ciclo.

Los **glucósidos cardíacos** (o **cardiotónicos;** p. ej., **uabaína** y **digital**) son una clase de fármacos que inhiben la Na^+-K^+ ATPasa. El tratamiento con esta clase de fármacos genera ciertos cambios predecibles en la concentración iónica intracelular: la concentración intracelular de Na^+ aumentará y la de K^+ disminuirá. Los glucósidos cardíacos inhiben la Na^+-K^+ ATPasa por unión a la forma $E_2{\sim}P$ cerca del sitio de unión del K^+ en el lado extracelular, evitando, por tanto, la conversión de $E_2{\sim}P$ en E_1. Al alterar el ciclo fosforilación-desfosforilación, estos fármacos alteran todo el ciclo enzimático y sus funciones de transporte.

Ca^{2+} ATPasa (bomba de Ca^{2+})

La mayoría de **membranas celulares (plasmáticas)** contienen una Ca^{2+} ATPasa o Ca^{2+} ATPasa de membrana plasmática (**PMCA,** del inglés *plasma-membrane Ca^{2+} ATPase*), cuya función es extraer Ca^{2+} de la célula contra un gradiente electroquímico; se extrae un ion Ca^{2+} por cada ATP hidrolizado. La PMCA se encarga, en parte, de mantener la muy baja concentración intracelular de Ca^{2+}. Además, el **retículo sarcoplásmico** de las células musculares y el **retículo endoplásmico** de otras células contienen variantes de la Ca^{2+} ATPasa que bombean 2 iones Ca^{2+} (por cada ATP hidrolizado) del líquido intracelular al interior del retículo sarcoplásmico o endoplásmico, es decir, un secuestro de Ca^{2+}. Estas variantes se denominan Ca^{2+} ATPasa del

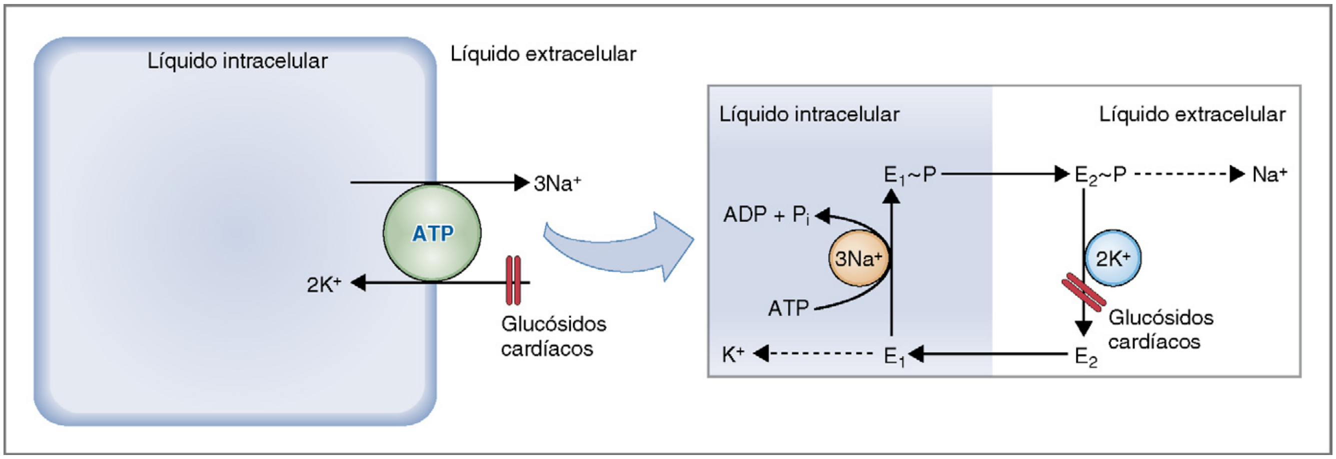


Figura 1-6 **Bomba Na^+-K^+ de las membranas celulares.** ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; E, Na^+-K^+ ATPasa; $E \sim P$, Na^+-K^+ ATPasa fosforilada; P_i, fosfato inorgánico.

retículo sarcoplásmico y endoplásmico **(SERCA).** La Ca^{2+} ATPasa funciona de forma parecida a la Na^+-K^+ ATPasa, con los estados E_1 y E_2 que tienen afinidades alta y baja por el Ca^{2+}, respectivamente. Para la PMCA, el estado E_1 fija Ca^{2+} en el lado intracelular, se produce un cambio conformacional al estado E_2, y el estado E_2 libera Ca^{2+} al líquido extracelular. Para la SERCA, el estado E_1 fija Ca^{2+} en el lado intracelular y el estado E_2 libera Ca^{2+} a la luz del retículo sarcoplásmico o endoplásmico.

H^+-K^+ ATPasa (bomba de H^+-K^+)

La H^+-K^+ ATPasa se encuentra en las células parietales de la mucosa gástrica y en las células α-intercaladas del túbulo colector renal. En el estómago, bombea H^+ del LIC de las células parietales a la luz del estómago, donde acidifica el contenido gástrico. El **omeprazol,** un inhibidor de la H^+-K^+ ATPasa gástrica, puede usarse como tratamiento para reducir la secreción de H^+ de algunos tipos de úlcera gastroduodenal.

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

En los procesos de transporte activo secundario se acopla el transporte de dos o más solutos. Uno de ellos, habitualmente el Na^+, se mueve a favor de su gradiente electroquímico (descendente), y el otro, en contra de su gradiente electroquímico (ascendente). El movimiento descendente del Na^+ proporciona energía para el movimiento ascendente del otro soluto. Por tanto, la energía metabólica en forma de ATP no se usa directamente, sino que es suministrada indirectamente en el gradiente de concentración de Na^+ a través de la membrana celular. (La Na^+-K^+ ATPasa, que utiliza ATP, crea y mantiene este gradiente de Na^+.) Por tanto, el nombre transporte activo *secundario* se refiere a la utilización *indirecta* del ATP como fuente de energía.

La inhibición de la Na^+-K^+ ATPasa (p. ej., por tratamiento con uabaína) reduce el transporte de Na^+ del LIC al LEC, lo que produce un aumento de la concentración intracelular de Na^+ y, por tanto, el descenso del tamaño del gradiente transmembrana de Na^+. Por tanto, y de forma indirecta, todos los procesos de transporte activo secundario están reducidos por los inhibidores de la Na^+-K^+ ATPasa porque su fuente de energía (el gradiente de Na^+) está disminuida.

Existen dos tipos de transporte activo secundario y se distinguen por la dirección del movimiento del soluto ascendente. Si el soluto ascendente se mueve en la misma dirección que el Na^+, se llama **cotransporte** o **simporte.** Si el soluto ascendente se mueve en la dirección contraria del Na^+, se llama **contratransporte, antiporte** o **intercambio.**

Cotransporte

El cotransporte (simporte) es una forma de transporte activo secundario en el que todos los solutos son transportados en la **misma dirección** a través de la membrana celular. El Na^+ se mueve *hacia el interior* de la célula en el transportador a favor de su gradiente electroquímico; los solutos, cotransportados con el Na^+, también se mueven *hacia el interior* de la célula. El cotransporte es característico de varios procesos fisiológicos muy importantes, especialmente en el epitelio absorbente del intestino delgado y el túbulo renal. Por ejemplo, el **cotransporte de Na^+-glucosa** y el **cotransporte de Na^+-aminoácidos** se encuentran en las membranas luminales de las células epiteliales del intestino delgado y del túbulo proximal renal. Otro ejemplo de cotransporte que afecta al túbulo renal es el **cotransporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$,** que se encuentra en la membrana luminal de las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del asa. En cada ejemplo, el gradiente de Na^+ establecido por la Na^+-K^+ ATPasa se usa para transportar solutos como glucosa, aminoácidos, K^+ o Cl^- en contra de gradientes electroquímicos.

La figura 1-7 muestra los principios del cotransporte tomando como ejemplo el cotransporte de Na^+-glucosa (**SGLT1** o proteína transportadora de Na-glucosa) en las células epiteliales intestinales. El cotransportador se encuentra en la membrana luminal de estas células y se aprecian dos sitios de reconocimiento específicos, uno para los iones Na^+ y otro para la glucosa. Cuando se encuentran Na^+ y glucosa en la luz del intestino delgado, se unen al transportador. En esta configuración, la proteína cotransportadora gira y libera Na^+ y glucosa al interior de la célula. (Posteriormente, los 2 solutos son transportados al exterior de la célula a través de la membrana basolateral: el Na^+, por la Na^+-K^+ ATPasa y la glucosa, por difusión facilitada.) Si no hay Na^+ ni glucosa en la luz intestinal, el cotransportador no puede girar. Por tanto, se necesitan los 2 solutos y ninguno puede ser transportado en ausencia del otro (cuadro 1-1).

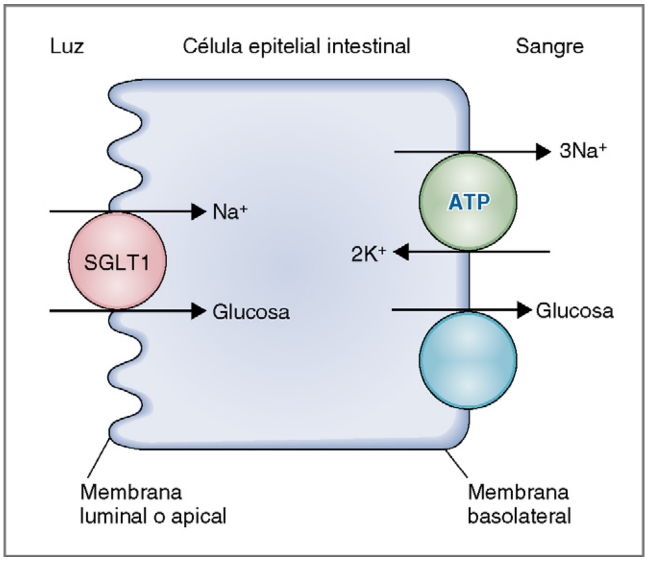


Figura 1-7 Cotransportador de Na^+-glucosa en una célula epitelial intestinal. ATP, trifosfato de adenosina; $SGLT_1$, proteína transportadora de Na^+-glucosa 1.

CUADRO 1-1 Fisiología clínica: glucosuria debida a diabetes mellitus

DESCRIPCIÓN DEL CASO. En la revisión médica anual, un chico de 14 años se queja de síntomas de micción frecuente y mucha sed. Una tira reactiva de la orina muestra concentraciones elevadas de glucosa en su orina. El médico solicita una prueba de tolerancia a la glucosa, que indica que el chico tiene diabetes mellitus tipo 1. Recibe tratamiento con insulina en inyección y, posteriormente, la prueba mediante la tira reactiva se normaliza.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Aunque la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad compleja, la descripción se limita al síntoma de micción frecuente y al hallazgo de glucosuria (glucosa en la orina). Normalmente, el riñón trata la glucosa de la siguiente forma: la glucosa en la sangre se filtra a través de los capilares glomerulares. A continuación, las células epiteliales (que revisten el túbulo proximal renal) reabsorben toda la glucosa filtrada, de forma que no se excreta glucosa alguna por la orina. Por tanto, una tira reactiva normal no mostraría glucosa en la orina. Si las células epiteliales del túbulo proximal no reabsorben toda la glucosa filtrada a la sangre, se excreta la que se escapa de la reabsorción. El mecanismo celular de reabsorción de la glucosa es el cotransportador de Na^+-glucosa en la membrana luminal de las células del túbulo proximal. Puesto que es un transportador mediado por un portador, hay un número finito de sitios de unión para la glucosa. Una vez totalmente ocupados estos sitios de unión, tiene lugar la saturación del transporte (transporte máximo).

En este paciente con diabetes mellitus tipo 1, las células β pancreáticas no producen cantidades suficientes de la hormona insulina, que es necesaria para la captación normal de glucosa en hígado, en el músculo y en otras células. Sin insulina, la concentración sanguínea de glucosa aumenta porque las células no captan la glucosa. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es elevada, se filtra más glucosa en los glomérulos renales y la cantidad de glucosa filtrada supera la capacidad del cotransportador de Na^+-glucosa. La glucosa que no puede ser reabsorbida por la saturación de este transportador es «vertida» a la orina posteriormente.

TRATAMIENTO. El tratamiento del paciente con diabetes mellitus de tipo 1 consiste en administrar insulina exógena en inyección. Ya sea secretada normalmente por las células β pancreáticas o administrada en inyección, la insulina reduce la concentración sanguínea de glucosa al favorecer la captación celular de la misma. Cuando este paciente recibió la insulina, se redujo su concentración sanguínea de glucosa; en consecuencia, se redujo la cantidad de glucosa filtrada y los cotransportadores de Na^+-glucosa no se saturaron. Toda la glucosa filtrada pudo reabsorberse y, por tanto, no se excretó ni «vertió» nada de glucosa en la orina.

Por último, la función del proceso cotransportador de Na^+-glucosa intestinal puede entenderse en el contexto de la absorción intestinal general de los hidratos de carbono. Los hidratos de carbono de la dieta son digeridos por enzimas gastrointestinales a una forma absorbible, los monosacáridos. Uno de estos monosacáridos es la glucosa, que se absorbe a través de las células epiteliales intestinales mediante una combinación de cotransporte de Na^+-glucosa en la membrana luminal y difusión facilitada de la glucosa en la membrana basolateral. El cotransporte de Na^+-glucosa es el paso activo que permite la absorción de la glucosa sanguínea en contra de un gradiente electroquímico.

Contratransporte

El contratransporte (antiporte o intercambio) es una forma de transporte activo secundario en el que los solutos se mueven en *direcciones opuestas* a través de la membrana celular. El Na^+ se mueve *hacia* la célula en el portador, a favor de su gradiente electroquímico; los solutos que son contratransportados o intercambiados por Na^+ se mueven *hacia el exterior* de la célula. El contratransporte se ilustra mediante el intercambio Ca^{2+}-Na^+ (fig. 1-8) y el intercambio Na^+-H^+. Igual que en el cotransporte, en cada proceso se utiliza el gradiente de Na^+ establecido por la Na^+-K^+ ATPasa como fuente de energía; el Na^+ se mueve pasivamente y el Ca^{2+} o el H^+ se mueven activamente.

El intercambio Ca^{2+}-Na^+ es uno de los mecanismos de transporte (además la Ca^{2+} ATPasa) que ayuda a mantener la concentración intracelular de Ca^{2+} en valores muy bajos ($\approx 10^{-7}$ molar). Para conseguir el intercambio Ca^{2+}-Na^+, debe existir un transporte activo, dado que el Ca^{2+} sale de la célula en contra de su gradiente electroquímico. La figura 1-8 muestra el concepto del intercambio Ca^{2+}-Na^+ en una membrana celular muscular. La proteína de

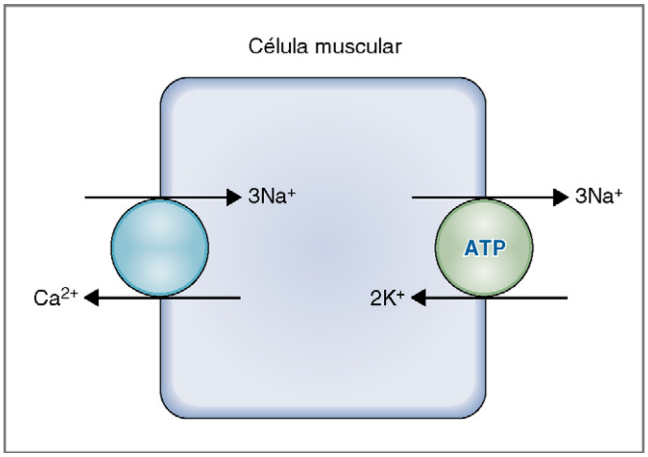


Figura 1-8 Contratransporte (intercambio) de Ca^{2+}-Na^+ en una célula muscular. ATP, trifosfato de adenosina.

intercambio tiene sitios de reconocimiento para Ca^{2+} y Na^{+}. La proteína debe unir Ca^{2+} en el lado intracelular de la membrana y, simultáneamente, Na^{+} en el lado extracelular. En esta configuración, la proteína de intercambio gira y libera Ca^{2+} al exterior de la célula y Na^{+} a su interior.

La estequiometría del intercambio Ca^{2+}-Na^{+} varía entre diferentes tipos celulares e incluso varía para un único tipo celular en diferentes condiciones. Sin embargo, habitualmente entran 3 iones Na^{+} en la célula por cada ion Ca^{2+} extraído de la misma. Con esta estequiometría de 3 iones Na^{+} por un ion Ca^{2+}, entran tres cargas positivas en la célula que se intercambian por dos cargas positivas que salen, haciendo que el intercambiador Ca^{2+}-Na^{+} sea **electrogénico.**

ÓSMOSIS

La ósmosis es el flujo de agua a través de una membrana semipermeable por diferencias en la concentración de solutos. Las diferencias de concentración de solutos impermeables crean diferencias de presión osmótica y ésta produce un flujo osmótico de agua. La ósmosis de agua *no* es una difusión de agua: la ósmosis se produce por una diferencia de presión, mientras que la difusión se produce por una diferencia de concentración (o actividad) del agua.

Osmolaridad

La osmolaridad de una solución es su concentración de partículas osmóticamente activas. Para calcular la osmolaridad, es necesario conocer la concentración de soluto y si el soluto se disocia en solución. Por ejemplo, la glucosa no se disocia en solución; el NaCl se disocia en dos partículas; el $CaCl_2$ se disocia en tres. El símbolo «g» indica el número de partículas en solución y también tiene en cuenta si la disociación es completa o sólo parcial. Por tanto, si el NaCl se disocia completamente en dos partículas, g es igual a 2,0; si el NaCl se disocia sólo parcialmente, entonces g disminuye a 1,0-2,0. La osmolaridad se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Osmolaridad} = g\,C$$

donde

Osmolaridad = Concentración de partículas (mOsm/l)

g = Número de partículas por mol en solución (Osm/mol/l)

C = Concentración (mmol/l)

Si dos soluciones tienen la misma osmolaridad calculada, se llaman **isosmóticas.** Si dos soluciones tienen diferentes osmolaridades calculadas, la solución con la osmolaridad más alta se llama **hiperosmótica** y la solución con la osmolaridad más baja, **hiposmótica.**

PROBLEMA. La solución A tiene 2 mmol/l de urea y la solución B, 1 mmol/l de NaCl. Suponga que $g_{NaCl} = 1{,}85$. **¿Son isosmóticas ambas soluciones?**

SOLUCIÓN. Calcule las osmolaridades de las dos soluciones y compárelas. La solución A contiene urea, que no se disocia en solución. La solución B contiene NaCl, que se disocia parcial pero no completamente en solución (es decir, $g < 2{,}0$). Por tanto,

$$\begin{aligned}\text{Osmolaridad}_A &= 1\ \text{Osm/mol} \times 2\ \text{mmol/l}\\ &= 2\ \text{mOsm/l}\\ \text{Osmolaridad}_B &= 1{,}85\ \text{Osm/mol} \times 1\ \text{mmol/l}\\ &= 1{,}85\ \text{mOsm/l}\end{aligned}$$

Las dos soluciones no tienen la misma osmolaridad calculada; por tanto, *no son isosmóticas*. La solución A tiene una osmolaridad más alta que la B y es hiperosmótica; la solución B es hiposmótica.

Presión osmótica

La **ósmosis** es el flujo de agua a través de una membrana semipermeable por una diferencia en la concentración de solutos. Ésta crea una diferencia de presión osmótica a través de la membrana que es la fuerza impulsora para el flujo osmótico de agua.

La figura 1-9 ilustra el concepto de la ósmosis. En la figura 1-9A se muestran dos soluciones acuosas, abiertas a la atmósfera. La membrana que separa las soluciones es permeable al agua, pero impermeable al soluto. Al inicio, el soluto se encuentra sólo en la solución 1. El soluto de la solución 1 produce una presión osmótica y, mediante la interacción del soluto con los poros de la membrana, produce una reducción de la presión hidrostática de la solución 1. La diferencia de presión hidrostática resultante a través de la membrana hace que el flujo de agua fluya de la solución 2 a la 1. Con el tiempo, el flujo de agua produce el aumento del volumen de la solución 1 y el descenso del volumen de la solución 2.

La figura 1-9B muestra un par similar de soluciones; sin embargo, la preparación se ha modificado de forma que se impide el flujo de agua en la solución 1 por aplicación de presión con un pistón. *La presión necesaria para parar el flujo de agua es la presión osmótica de la solución 1.*

La presión osmótica (π) de la solución 1 depende de dos factores: la concentración de partículas osmóticamente activas y si el soluto permanece en la solución 1 (es decir, si el soluto puede atravesar o no la membrana). La presión osmótica se calcula con la **ecuación de Van't Hoff** (v. a continuación), que convierte la concentración de partículas en presión, teniendo en cuenta si el soluto se retiene en la solución original.

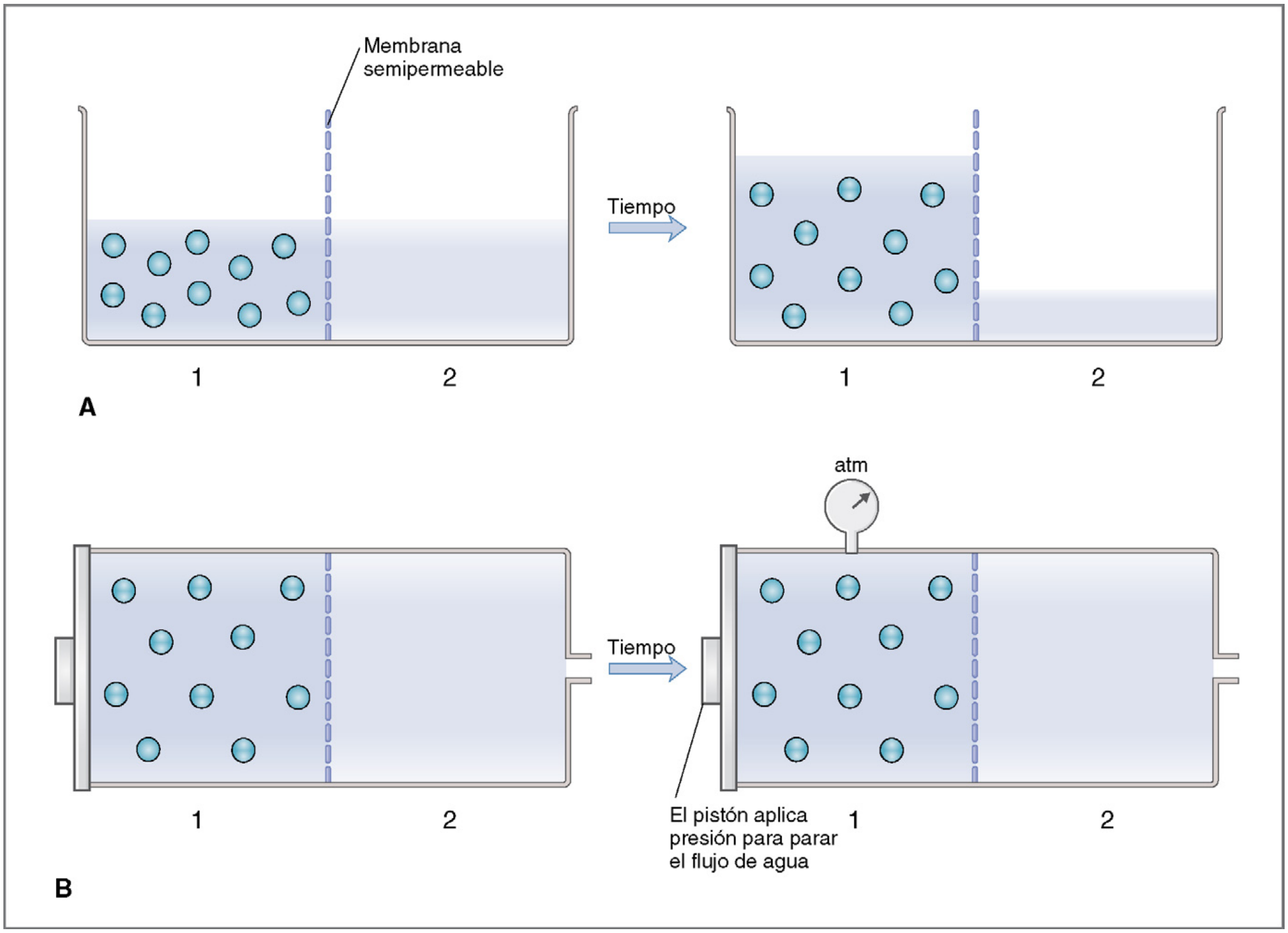


Figura 1-9 **Ósmosis a través de una membrana semipermeable. A,** El soluto *(círculos)* se encuentra a un lado de una membrana semipermeable; con el tiempo, la presión osmótica creada por el soluto provoca el flujo de agua de la solución 2 a la solución 1. Se observan los cambios de volumen resultantes. **B,** Las soluciones están cerradas a la atmósfera y se aplica un pistón para parar el flujo de agua a la solución 1. La presión necesaria para parar el flujo de agua es la presión osmótica efectiva de la solución 1. Atm, atmósfera.

Por tanto,

$$\pi = g\ C\ \sigma\ R\ T$$

donde

π = Presión osmótica (atm o mmHg)
g = Número de partículas por mol en solución (Osm/mol)
C = Concentración (mmol/l)
σ = Coeficiente de reflexión (varía de 0 a 1)
R = Constante de los gases (0,082 l – atm/mol – K)
T = Temperatura absoluta (K)

El **coeficiente de reflexión (σ)** es una cifra adimensional que oscila entre 0 y 1 y que describe la facilidad con la que un soluto cruza una membrana. Pueden describirse los coeficientes de reflexión en las tres condiciones siguientes (fig. 1-10):

- **σ = 1,0** (v. fig. 1-10A). Si la membrana es impermeable al soluto, σ es 1,0 y el soluto quedará retenido en la solución original y ejercerá todo su efecto osmótico. En este caso, la presión osmótica efectiva será máxima y provocará un flujo de agua máximo. Por ejemplo, la **albúmina sérica** y las **proteínas intracelulares** son solutos con σ = 1.
- **σ = 0** (v. fig. 1-10C). Si la membrana es libremente permeable al soluto, σ es 0 y el soluto se difundirá a través de la membrana a favor de su gradiente de concentración hasta que las concentraciones de soluto de las dos soluciones sean iguales. Es decir, el soluto se comporta como si fuera agua. En este caso, no habrá *ninguna* diferencia de presión osmótica efectiva a través de la membrana y, por tanto, ninguna fuerza impulsora para el flujo osmótico de agua. Remítase a la ecuación de van't Hoff y observe que, cuando σ = 0, la presión osmótica efectiva calculada es igual a cero. La **urea** es un ejemplo de un soluto con σ = 0 (o casi 0).
- **σ = un valor entre 0 y 1** (v. fig. 1-10B). La mayoría de solutos son impermeables (σ = 1) o libremente permeables (σ = 0) a través de las membranas, pero el

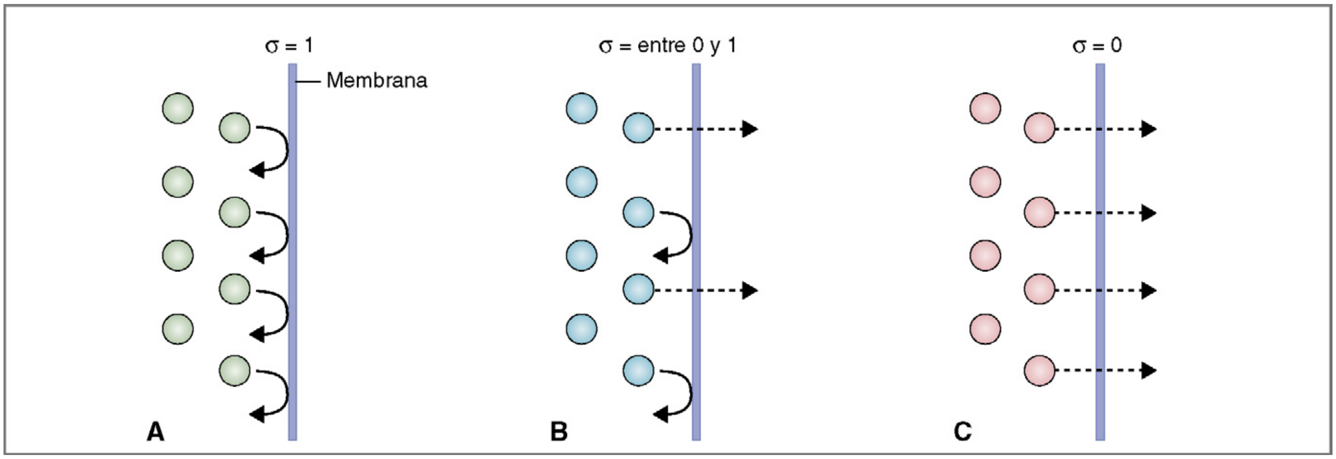


Figura 1-10 **Coeficiente de reflexión (σ).**

coeficiente de reflexión se sitúa entre 0 y 1. En estos casos, la presión osmótica efectiva se encuentra entre su valor máximo posible (cuando el soluto es totalmente impermeable) y cero (cuando el soluto es libremente permeable). Repase la ecuación de van't Hoff y observe que, cuando σ está entre 0 y 1, la presión osmótica efectiva calculada será inferior al valor máximo posible, pero mayor que cero.

Cuando dos soluciones separadas por una membrana semipermeable tienen la misma presión osmótica efectiva, son **isotónicas;** es decir, no fluirá agua entre ellas porque no hay ninguna diferencia de presión osmótica efectiva a través de la membrana. Cuando dos soluciones tienen diferentes presiones osmóticas efectivas, la solución con la menor presión osmótica efectiva es **hipotónica** y la solución con la mayor presión osmótica efectiva es **hipertónica.** *El agua fluirá de la solución hipotónica a la solución hipertónica.*

PROBLEMA. Una solución de 1 mol/l de NaCl está separada de una solución de 2 mol/l de urea por una membrana semipermeable. Suponga que el NaCl está completamente disociado, que $\sigma_{NaCl} = 0{,}3$ y $\sigma_{urea} = 0{,}05$. *¿Son las dos soluciones isosmóticas y/o isotónicas? ¿Hay un flujo neto de agua y en qué dirección?*

SOLUCIÓN. Paso 1. Para determinar si las soluciones son isosmóticas, simplemente calcule la osmolaridad de cada solución (g × C) y compare los dos valores. Se indica que el NaCl está completamente disociado (es decir, separado en dos partículas); por tanto, g = 2,0 para el NaCl. La urea no se disocia en solución; por tanto, g = 1,0 para la urea.

$$\begin{aligned}\text{NaCl : Osmolaridad} &= \text{g C}\\ &= 2{,}0 \times 1\,\text{mol/l}\\ &= 2\,\text{Osml/l}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Urea : Osmolaridad} &= \text{g C}\\ &= 1{,}0 \times 2\,\text{mol/l}\\ &= 2\,\text{Osm/l}\end{aligned}$$

Cada solución tiene una osmolaridad de 2 Osm/l; son isosmóticas.

Paso 2. Para saber si las soluciones son isotónicas, debe determinarse la presión osmótica efectiva de cada solución. Suponga que a 37 °C (310 K), RT = 25,45 l-atm/mol. Por tanto,

$$\begin{aligned}\text{NaCl : } \pi &= \text{g C } \sigma \text{ RT}\\ &= 2 \times 1\,\text{mol/l} \times 0{,}3 \times \text{RT}\\ &= 0{,}6\ \text{RT}\\ &= 15{,}3\ \text{atm}\\ \text{Urea : } \pi &= \text{g C } \sigma \text{ RT}\\ &= 1 \times 2\,\text{mol/l} \times 0{,}05 \times \text{RT}\\ &= 0{,}1\ \text{RT}\\ &= 2{,}5\ \text{atm}\end{aligned}$$

Aunque las dos soluciones tienen las mismas osmolaridades calculadas y son isosmóticas (paso 1), tienen diferentes presiones osmóticas efectivas y no son isotónicas (paso 2). Esta diferencia se produce porque el coeficiente de reflexión del NaCl es mucho más alto que el coeficiente de reflexión de la urea y, por tanto, el NaCl crea la mayor presión osmótica *efectiva*. El agua fluirá de la solución de urea a la solución de NaCl, de la solución hipotónica a la solución hipertónica.

Ósmosis y difusión del agua

La ósmosis del agua se produce *más rápidamente* que su difusión porque funciona por un mecanismo diferente.

La **ósmosis** del agua a través de la membrana está causada por una diferencia de presión osmótica (es decir, la fuerza impulsora es una diferencia de presión). El flujo de agua por una diferencia de presión se basa en la **ley de Poiseuille**, que dice que el flujo es proporcional al radio del tubo elevado a la cuarta potencia (r^4). En el caso de la ósmosis, los «tubos» son los poros de la membrana a través de los que fluye el agua.

Por el contrario, la **difusión** del agua a través de la membrana está causada por una diferencia de concentración de agua (es decir, la fuerza impulsora es una diferencia de concentración). Igual que sucede con todos los tipos de difusión, el flujo de agua por difusión es proporcional a la superficie (área = πr^2). Por tanto, el flujo de agua por difusión es proporcional al radio de los poros elevado sólo a la segunda potencia (r^2).

Este análisis nos permite entender por qué la ósmosis es más rápida que la difusión del agua: la relación entre el flujo de agua osmótica y el radio del poro (r^4) es mucho más potente que la relación entre el flujo de agua por difusión y el radio del poro (r^2).

Potenciales de difusión y de equilibrio

CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos son proteínas integrales de membrana que, al abrirse, permiten el paso de ciertos iones. Por tanto, los canales iónicos son **selectivos** y permiten el paso de iones con características específicas. Esta selectividad se basa en el tamaño del canal y las cargas que lo revisten. Por ejemplo, los canales revestidos de cargas negativas habitualmente permiten el paso de cationes, pero excluyen los aniones; los canales revestidos de cargas positivas permiten el paso de aniones, pero excluyen los cationes. Los canales también discriminan según el tamaño. Por ejemplo, un canal selectivo para los cationes revestido de cargas negativas permitirá el paso de Na^+, pero excluirá el K^+; otro canal selectivo para los cationes (p. ej., un receptor nicotínico en la placa motora terminal) podría tener menor selectividad y permitir el paso de pequeños cationes diferentes.

Los canales iónicos están controlados por **compuertas** y, según la posición de las mismas, los canales pueden estar abiertos o cerrados. Cuando un canal está abierto, los iones para los que es selectivo pueden atravesarlo, a favor del gradiente electroquímico existente. Cuando el canal está cerrado, los iones no pueden pasar, sin importar el tamaño del gradiente electroquímico. La **conductancia** de un canal depende de la probabilidad de que esté abierto. Cuanto mayor es ésta, mayor es su conductancia o permeabilidad.

La apertura y el cierre de los canales iónicos está controlado por dos tipos de compuertas. Los canales dependientes del voltaje se abren y se cierran en respuesta a cambios en el potencial de membrana. Los canales dependientes del ligando se abren y se cierran en respuesta a la unión de ligandos como hormonas, neurotransmisores o segundos mensajeros.

- Los **canales dependientes del voltaje** están controlados por cambios en el potencial de membrana. Por ejemplo, la **compuerta de activación en el canal de Na^+** en el nervio se *abre* por despolarización de la membrana celular nerviosa; la apertura de este canal es responsable del ascenso del potencial de acción. Es de destacar que otra compuerta en el canal de Na^+, una **compuerta de inactivación,** se *cierra* por despolarización. Puesto que la compuerta de activación responde más rápidamente a la despolarización que la compuerta de inactivación, el canal de Na^+ primero se abre y luego se cierra. Esta diferencia en los tiempos de respuesta de las dos compuertas explica la forma y el curso temporal del potencial de acción.
- Los **canales dependientes del ligando** tienen compuertas que están controladas por hormonas, neurotransmisores y segundos mensajeros. Por ejemplo, el **receptor nicotínico** en la **placa motora terminal** es en realidad un canal iónico que se abre cuando se une la acetilcolina (ACh); cuando está abierto, es permeable a los iones Na^+ y K^+.

POTENCIALES DE DIFUSIÓN

Un potencial de difusión es la diferencia de potencial generada a través de una membrana cuando un soluto cargado (un ion) se difunde a favor de su gradiente de concentración. Por tanto, un **potencial de difusión está causado por la difusión de iones.** Por tanto, se deduce que un potencial de difusión puede generarse *sólo* si la membrana es permeable a ese ion. Además, si la membrana no es permeable al ion, no se producirá ningún potencial de difusión, sin importar lo grande que sea el gradiente de concentración.

La **magnitud** de un potencial de difusión medida en milivoltios (mV) depende del tamaño del gradiente de concentración, y éste es la fuerza impulsora. El **signo** del potencial de difusión depende de la carga del ion en difusión. Por último, como se ha comentado, los potenciales de difusión se crean por el movimiento de sólo algunos iones y no causan cambios en la concentración de los iones en la solución global.

POTENCIALES DE EQUILIBRIO

El concepto del potencial de equilibrio es simplemente una ampliación del concepto de potencial de difusión. Si existe una diferencia de concentración para un ion a través de una membrana y la membrana es permeable a ese ion, se crea una diferencia de potencial (el potencial de difusión). Al final, la difusión neta del ion se enlentece y luego se detiene por esa diferencia de potencial. Es decir, si un catión se difunde a favor de su gradiente de concentración, transporta una carga positiva a través de la membrana que retrasará y acabará parando la difusión del catión. Si un anión se difunde a favor de su gradiente de concentración, transporta una carga negativa, que

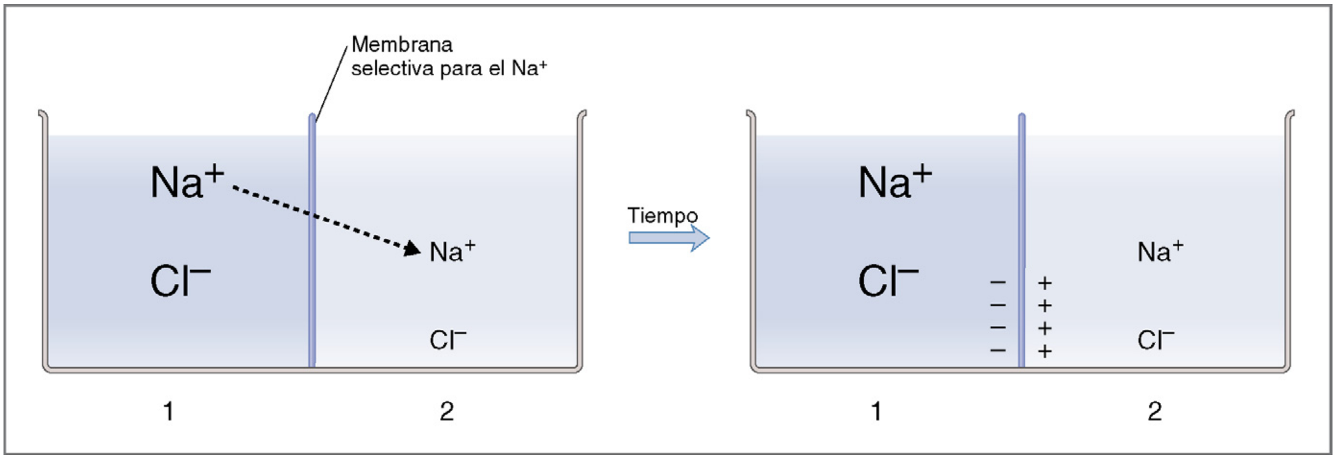


Figura 1-11 Generación de un potencial de difusión de Na^+.

retrasará y finalmente detendrá la difusión del anión. El **potencial de equilibrio** es el potencial de difusión que equilibra exactamente o se opone a la tendencia de la difusión a favor de la diferencia de concentración. En el **equilibrio electroquímico,** las fuerzas impulsoras químicas y eléctricas que actúan sobre un ion son iguales y opuestas, y no se produce una difusión neta.

Los siguientes ejemplos de difusión de un catión y difusión de un anión ilustran los conceptos de potencial de equilibrio y de equilibrio electroquímico:

Ejemplo de un potencial de equilibrio de Na^+

La figura 1-11 muestra dos soluciones separadas por una membrana teórica que es permeable al Na^+ pero no al Cl^-. La concentración de NaCl es más elevada en la solución 1 que en la 2. El ion permeable (Na^+) se difundirá a favor de su gradiente de concentración de la solución 1 a la 2, pero el ion impermeable (Cl^-) no lo acompañará. Como consecuencia del movimiento neto de carga positiva a la solución 2, se desarrolla un **potencial de difusión de Na^+** y la solución 2 se vuelve positiva respecto a la 1. La positividad en la solución 2 se opone a la difusión de más Na^+, y al final es lo bastante grande como para impedir una difusión neta adicional. La diferencia de potencial que equilibra exactamente la tendencia de difusión del Na^+ a favor de su gradiente de concentración es el **potencial de equilibrio del Na^+**. Cuando las fuerzas impulsoras químicas y eléctricas sobre el Na^+ son iguales y opuestas, se dice que el Na^+ está en **equilibrio electroquímico.** Esta difusión de unos *pocos* iones Na^+, suficientes para crear el potencial de difusión, no produce ningún cambio en la concentración de Na^+ en las soluciones globales.

Ejemplo de un potencial de equilibrio de Cl^-

La figura 1-12 muestra el mismo par de soluciones de la figura 1-11; sin embargo, en dicha figura la membrana teórica es más permeable al Cl^- que al Na^+. El Cl^- se difundirá de la solución 1 a la 2 a favor de su gradiente de concentración, pero el Na^+ no lo acompañará. Se creará un potencial de difusión y la solución 2 se volverá

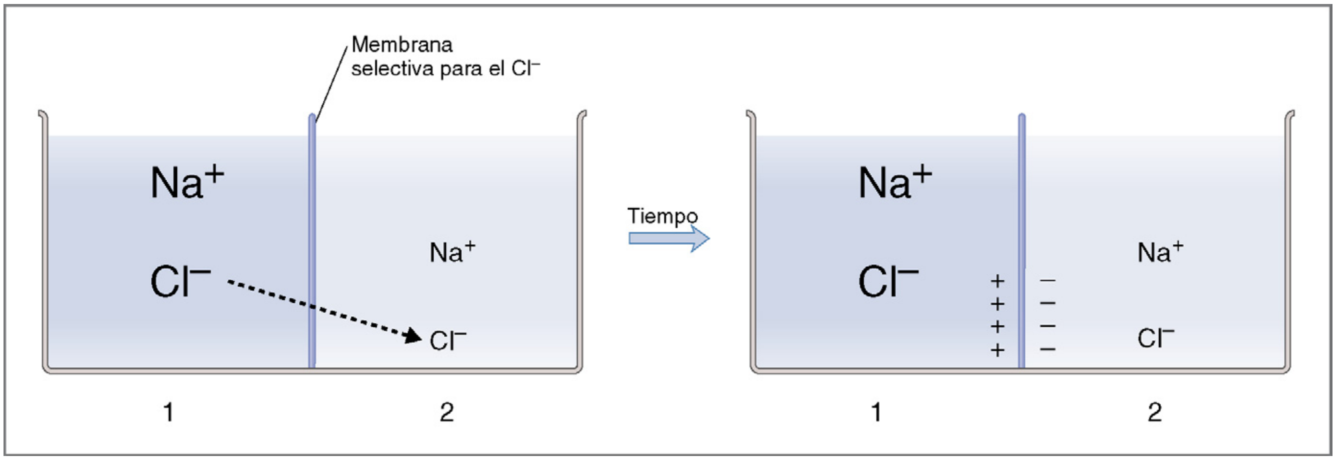


Figura 1-12 Generación de un potencial de difusión de Cl^-.

negativa respecto a la 1. La diferencia de potencial que equilibra exactamente la tendencia de difusión del Cl^- a favor de su gradiente de concentración es el **potencial de equilibrio del Cl^-.** Cuando las fuerzas impulsoras químicas y eléctricas sobre el Cl^- son iguales y opuestas, el Cl^- está en **equilibrio electroquímico.** De nuevo, la difusión de estos pocos iones Cl^- no cambiará la concentración de Cl^- en las soluciones globales.

ECUACIÓN DE NERNST

La ecuación de Nernst se utiliza para calcular el potencial de equilibrio de un ion a una diferencia de concentración dada a través de una membrana, suponiendo que la membrana es permeable a ese ion. Por definición, el potencial de equilibrio se calcula para *cada ion por separado.*
Por tanto,

$$E = \frac{-2{,}3RT}{zF}\log_{10}\frac{[C_i]}{[C_e]}$$

donde

$E =$ Potencial de equilibrio (mV)

$\frac{2{,}3\,RT}{F} =$ Constante (60 mV a 37 °C)

$z =$ Carga en el ion ($+1$ para Na^+; $+2$ para Ca^{2+}; -1 para Cl^-)

$C_i =$ Concentración intracelular (mmol/l)

$C_e =$ Concentración extracelular (mmol/l)

En resumen, la ecuación de Nernst convierte una diferencia de concentración para un ion en un voltaje. Esta conversión se consigue con varias constantes: R es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta y F es la constante de Faraday; la multiplicación por 2,3 convierte el logaritmo natural en $\log_{10}$.

Por convención, *el potencial de membrana se expresa como el potencial intracelular respecto al potencial extracelular.* Por tanto, una diferencia de potencial transmembrana de -70 mV significa 70 mV, interior celular negativo.

A continuación, se muestran los valores típicos de potencial de equilibrio para los iones más frecuentes, calculados como se ha descrito anteriormente y asumiendo gradientes de concentración habituales a través de las membranas celulares:

$$E_{Na^+} = +65\,mV$$

$$E_{Ca^{2+}} = +120\,mV$$

$$E_{K^+} = -85\,mV$$

$$E_{Cl^-} = -90\,mV$$

Es útil recordar estos valores al considerar los conceptos de potencial de membrana en reposo y potenciales de acción.

PROBLEMA. ***Si la $[Ca^{2+}]$ intracelular es de 10^{-7} mol/l y la $[Ca^{2+}]$ extracelular es de 2×10^{-3} mol/l, ¿a qué diferencia de potencial a través de la membrana celular estará el Ca^{2+} en equilibrio electroquímico?*** Suponga que 2,3 RT/F = 60 mV a temperatura corporal (37 °C).

SOLUCIÓN. Otra forma de plantear la cuestión es preguntar cuál será el potencial de membrana, teniendo en cuenta este gradiente de concentración a través de la membrana, si el Ca^{2+} es el único ion permeable. Recuerde que el Ca^{2+} es divalente, por lo que $z = +2$. Por tanto,

$$\begin{aligned} E_{Ca^{2+}} &= \frac{-60\,mV}{z}\log_{10}\frac{C_i}{C_e} \\ &= \frac{-60\,mV}{+2}\log_{10}\frac{10^{-7}\,mol/l}{2\times10^{-3}\,mol/l} \\ &= -30\,mV\,\log_{10}5\times10^{-5} \\ &= -30\,mV(-4{,}3) \\ &= +129\,mV \end{aligned}$$

Debido a que es una función logarítmica, no es necesario recordar qué concentración está en el numerador. Simplemente complete el cálculo de cualquier forma para llegar a 129 mV, y luego determine el signo correcto con un enfoque intuitivo. El enfoque intuitivo depende de saber que, debido a que la $[Ca^{2+}]$ es más alta en el LEC que en el LIC, el Ca^{2+} tenderá a difundirse a favor de este gradiente de concentración del LEC al LIC, haciendo que el interior de la célula sea positivo. Por tanto, el Ca^{2+} estará en equilibrio electroquímico cuando el potencial de membrana sea de $+129$ mV (interior celular positivo).

Recuerde que el potencial de equilibrio se ha calculado a un gradiente de concentración dado para los iones Ca^{2+}. Con un gradiente de concentración diferente, el potencial de equilibrio calculado sería diferente.

Potencial de membrana en reposo

El potencial de membrana en reposo es la diferencia de potencial que existe a través de la membrana de las células excitables, como las del nervio y el músculo, en el período entre potenciales de acción (es decir, en reposo). Como se ha indicado antes, al expresar el potencial de membrana, por convención se nombra el potencial intracelular respecto al potencial extracelular.

El potencial de membrana en reposo se establece mediante potenciales de difusión, que se deben a las diferencias de concentración de varios iones a través de la membrana celular. (Recuérdese que estas diferencias de concentración se han establecido mediante mecanismos de transporte activo primario y secundario.) *Cada* *ion permeable intenta conducir el potencial de membrana hacia su propio potencial de equilibrio.* Los iones con las permeabilidades o conductancias más altas en reposo son los que contribuirán en mayor medida al potencial de membrana en reposo, y los que tienen las permeabilidades más bajas contribuirán poco o nada.

El potencial de membrana en reposo de las células excitables se encuentra en el intervalo de **–70 a –80 mV.** Estos valores se explican mejor con el concepto de permeabilidades relativas de la membrana celular. Por tanto, el potencial de membrana en reposo está *cerca* de los potenciales de equilibrio de K^+ y Cl^- dada su alta permeabilidad en reposo. El potencial de membrana en reposo está *lejos* de los potenciales de equilibrio de Na^+ y Ca^{2+} dada la baja permeabilidad de estos iones en reposo.

Una forma de evaluar la contribución de cada ion al potencial de membrana es utilizar la **ecuación de conductancia de cuerda,** que pondera el potencial de equilibrio de cada ion (calculado con la ecuación de Nernst) con su conductancia relativa. Los iones con mayor conductancia llevan el potencial de membrana hacia sus potenciales de equilibrio, mientras que los que tienen una baja conductancia influyen poco en el potencial de membrana. (Un método alternativo para la misma cuestión aplica la **ecuación de Goldman,** que considera la contribución de cada ion más por su permeabilidad relativa que por su conductancia.) La ecuación de conductancia de cuerda se formula como sigue:

$$E_m = \frac{g_{K^+}}{g_T}E_{K^+} + \frac{g_{Na^+}}{g_T}E_{Na^+} + \frac{g_{Cl^-}}{g_T}E_{Cl^-} + \frac{g_{Ca^{2+}}}{g_T}E_{Ca^{2+}}$$

donde

E_m = Potencial de membrana (mV)

g_{K^+} etc. = K^+ conductancia etc. (mho, recíproco de la resistencia)

g_T = Conductancia total (mho)

E_{K^+} etc. = K^+ potencial de equilibrio etc. (mV)

En reposo, las membranas de las células excitables son bastante más permeables al K^+ y al Cl^- que a Na^+ y Ca^{2+}. Estas diferencias de permeabilidad explican el potencial de membrana en reposo.

¿Qué función, si tiene alguna, desempeña la Na^+-K^+ ATPasa en la creación del potencial de membrana en reposo? La respuesta tiene dos partes. En primer lugar, la Na^+-K^+ ATPasa realiza una pequeña contribución electrogénica *directa,* basada en la estequiometría de los tres iones Na^+ bombeados hacia el exterior de la célula por cada dos iones K^+ bombeados hacia el interior. En segundo lugar, la contribución *indirecta* más importante es mantener el gradiente de concentración del K^+ a través de la membrana celular, que a su vez es responsable del potencial de difusión del K^+ que conduce el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio del K^+. Por tanto, la Na^+-K^+ ATPasa es necesaria para crear y mantener el gradiente de concentración del K^+, que es el que establece el potencial de membrana en reposo. (Puede formularse un argumento similar para el cometido de la Na^+-K^+ ATPasa en el ascenso del potencial de acción, donde mantiene el gradiente iónico del Na^+ a través de la membrana celular.)

Potenciales de acción

El potencial de acción es un fenómeno de las células excitables, como las del nervio y el músculo; consiste en una rápida despolarización (fase ascendente) seguida de una repolarización del potencial de membrana. Los potenciales de acción son el mecanismo básico para transmitir la información en el sistema nervioso y en todos los tipos de músculo.

TERMINOLOGÍA

Para explicar el potencial de acción, los períodos refractarios y la propagación de los potenciales de acción se utiliza la siguiente terminología:

- La **despolarización** es el proceso de hacer el potencial de membrana *menos negativo.* Como se ha comentado, el potencial de membrana en reposo habitual de las células excitables se orienta con el interior celular negativo. La despolarización hace el interior de la célula menos negativo, o incluso puede hacer que se vuelva positivo. Un cambio en el potencial de membrana no debe describirse como un «aumento» o una «disminución», porque estos términos son ambiguos. (Por ejemplo, cuando el potencial de membrana se despolariza, o se vuelve menos negativo, el potencial de membrana, ¿aumenta o disminuye?)
- La **hiperpolarización** es el proceso de hacer el potencial de membrana *más negativo.* Igual que en la despolarización, no deben usarse los términos «aumento» o «disminución» para describir un cambio que hace el potencial de membrana más negativo.
- La **corriente de entrada** es el flujo de carga positiva hacia el interior de la célula. Por tanto, las corrientes de entrada *despolarizan* el potencial de membrana. Un ejemplo de corriente de entrada es el flujo de Na^+ a la célula durante la fase ascendente del potencial de acción.
- La **corriente de salida** es el flujo de carga positiva hacia el exterior de la célula. Las corrientes de salida *hiperpolarizan* el potencial de membrana. Un ejemplo de corriente de salida es el flujo de K^+ fuera de la célula durante la fase de repolarización del potencial de acción.
- El **potencial umbral** es el potencial de membrana en el que es inevitable la aparición del potencial de acción. Debido a que el potencial umbral es menos negativo que el potencial de membrana en reposo, se necesita una corriente de entrada para despolarizar el potencial de membrana hasta el umbral. En el potencial umbral, la corriente de entrada neta (p. ej., corriente de entrada de Na^+) es mayor que la corriente de salida neta (p. ej., corriente de salida de K^+), y la despolarización resultante se automantiene, dando lugar a la fase ascendente del

potencial de acción. Si la corriente de entrada neta es menor que la corriente de salida neta, la membrana no se despolarizará hasta el umbral y no se producirá ningún potencial de acción (v. respuesta todo o nada).

- El **sobretiro *(overshoot)*** es la parte del potencial de acción en la que el potencial de membrana es positivo (interior celular positivo).
- El **pospotencial hiperpolarizante *(undershoot)*** es la parte del potencial de acción, después de la repolarización, en la que el potencial de membrana es más negativo que en reposo.
- El **período refractario** es un período durante el que no puede producirse otro potencial de acción normal en una célula excitable. Los períodos refractarios pueden ser absolutos o relativos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

Los potenciales de acción tienen tres características básicas: tamaño y forma estereotípicos, propagación y respuesta de todo o nada.

- **Tamaño y forma estereotípicos.** Cada potencial de acción *normal* de un tipo celular dado parece idéntico, se despolariza al mismo potencial y se repolariza hasta el mismo potencial de reposo.
- **Propagación.** Un potencial de acción en un sitio causa una despolarización en sitios adyacentes, llevándolos hasta el umbral. La propagación de los potenciales de acción de un sitio al siguiente *no es decreciente.*
- **Respuesta todo o nada.** Un potencial de acción se produce o no. Si una célula excitable es despolarizada hasta el umbral de una forma *normal,* entonces la aparición de un potencial de acción es inevitable. Por otro lado, si la membrana no se despolariza hasta el umbral, no puede producirse ningún potencial de acción. En efecto, si el estímulo se aplica durante el período refractario, no se producirá ningún potencial de acción o el potencial de acción se producirá, pero no tendrá el tamaño ni la forma estereotípicos.

BASE IÓNICA DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

El potencial de acción consiste en una despolarización rápida (fase de ascenso), seguida de una repolarización hasta alcanzar el potencial de membrana en reposo. La figura 1-13 muestra las fases del potencial de acción en el

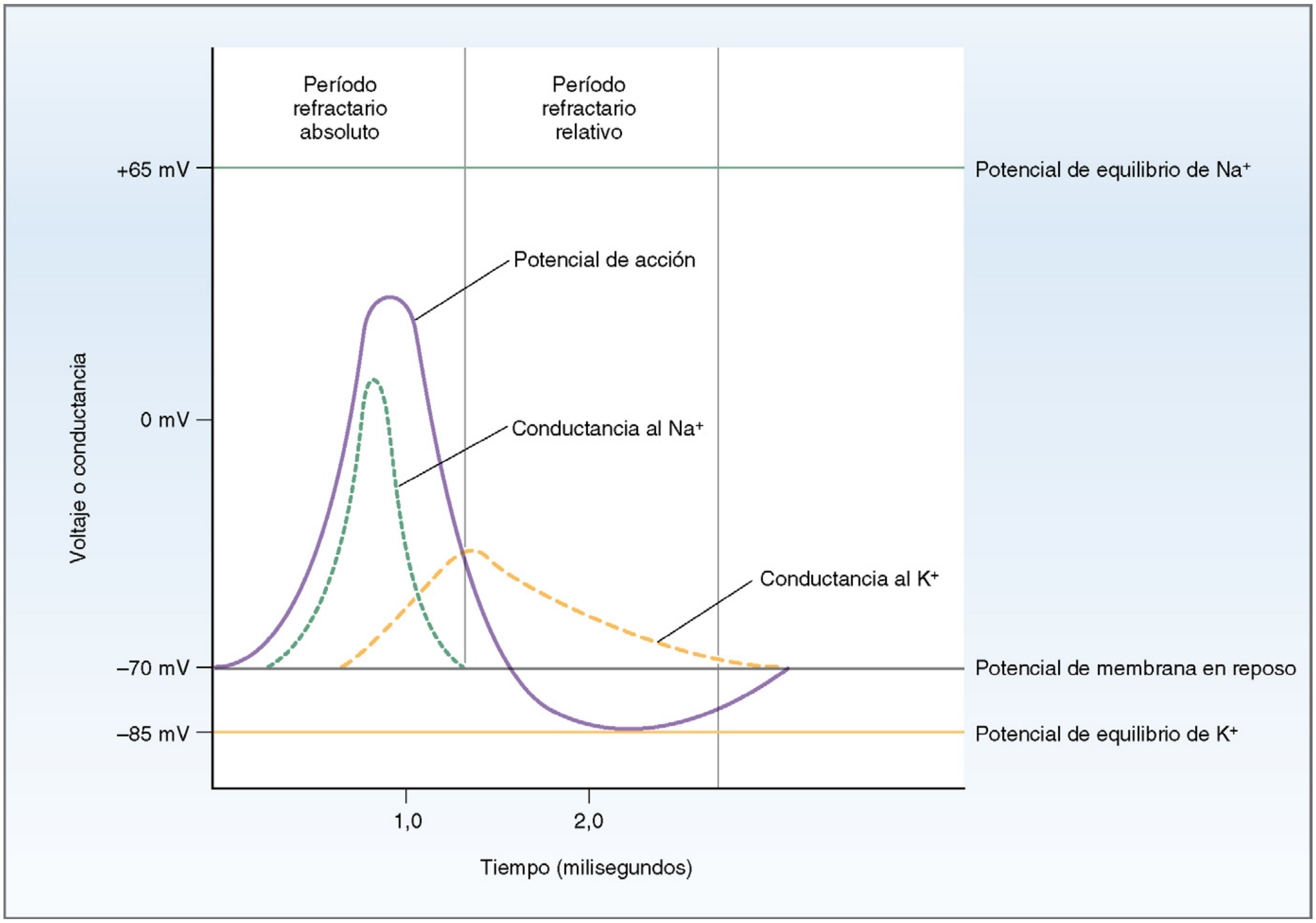


Figura 1-13 Curso temporal de los cambios de voltaje y conductancia durante el potencial de acción del nervio.

nervio y en el músculo esquelético, que comprenden los siguientes pasos:

1. **Potencial de membrana en reposo.** En reposo, el potencial de membrana es de aproximadamente −70 mV (interior celular negativo). La **conductancia o permeabilidad al K$^+$ es alta** y los canales de K$^+$ están casi totalmente abiertos, permitiendo la difusión de iones K$^+$ al exterior de la célula a favor del gradiente de concentración existente. Esta difusión crea un potencial de difusión de K$^+$, que impulsa el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio del K$^+$. La conductancia al Cl$^-$ (no se muestra) también es alta y, en reposo, el Cl$^-$ también está cerca del equilibrio electroquímico. En reposo, la **conductancia al Na$^+$ es baja** y, por tanto, el potencial de membrana en reposo está lejos del potencial de equilibrio del Na$^+$.
2. **Ascenso del potencial de acción.** Una corriente de entrada, habitualmente consecuencia de la transmisión de corriente de potenciales de acción en sitios circundantes, causa la despolarización de la membrana celular nerviosa hasta el umbral, que se produce aproximadamente a −60 mV. Esta despolarización inicial causa la rápida apertura de las **compuertas de activación** del canal de Na$^+$ y la conductancia al Na$^+$ aumenta rápidamente e incluso aumenta más que la conductancia al K$^+$ (fig. 1-14). El aumento de la conductancia al Na$^+$ origina una **corriente de entrada de Na$^+$;** el potencial de membrana se despolariza hacia (pero no alcanza totalmente) el potencial de equilibrio del Na$^+$ de +65 mV. La **tetrodotoxina** (una toxina del pez globo japonés) y el anestésico local **lidocaína** bloquean estos canales de Na$^+$ sensibles al voltaje y evitan la aparición de potenciales de acción nerviosos.
3. **Repolarización del potencial de acción.** La fase de ascenso ha terminado y el potencial de membrana se repolariza hasta el nivel de reposo como consecuencia de dos fenómenos. En primer lugar, las compuertas de inactivación en los canales de Na$^+$ responden a la despolarización cerrándose, pero su respuesta es más lenta que la apertura de las compuertas de activación. Por tanto, tras un retraso, las **compuertas de inactivación** cierran los canales de Na$^+$, finalizando el ascenso. En segundo lugar, la despolarización abre los canales de K$^+$ y aumenta la conductancia al K$^+$ hasta un valor incluso superior al que se produce en reposo. El efecto combinado del cierre de los canales de Na$^+$ y la mayor apertura de los canales de K$^+$ hacen que la conductancia al K$^+$ sea mucho mayor que la conductancia al Na$^+$. Por tanto, se produce una **corriente de salida de K$^+$** y la membrana se repolariza. El **tetraetilamonio (TEA)** bloquea estos canales de K$^+$ dependientes del voltaje, la corriente de salida de K$^+$ y la repolarización.
4. **Pospotencial hiperpolarizante *(undershoot)*.** Durante un breve período después de la repolarización, la

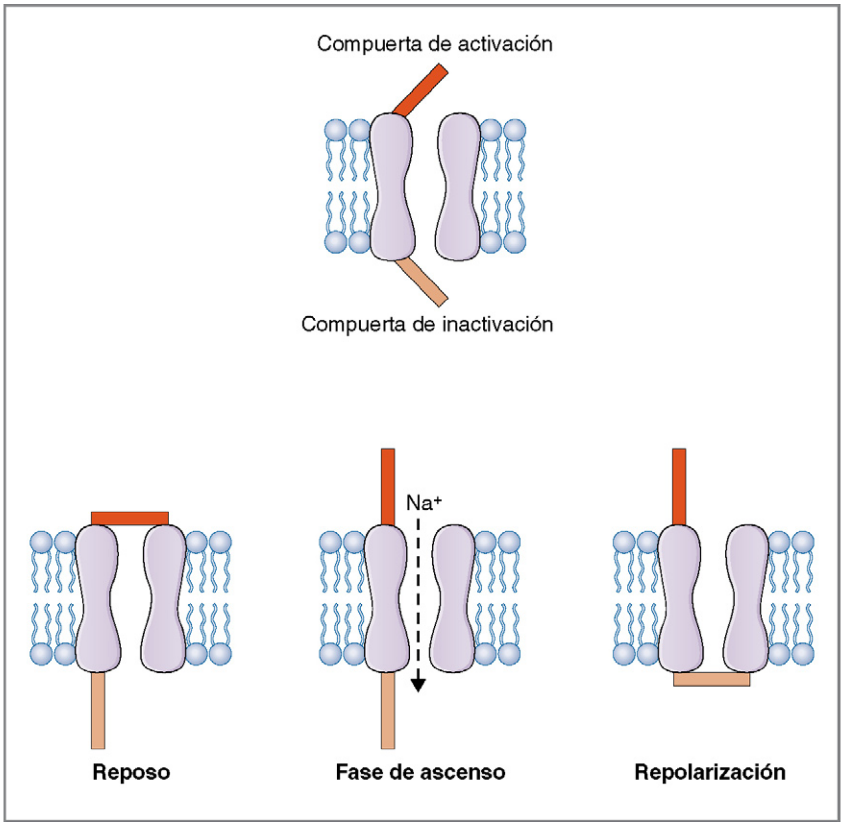


Figura 1-14 Funciones de las compuertas de activación e inactivación en el canal de Na$^+$ del nervio. En reposo, la compuerta de activación está cerrada y la compuerta de inactivación, abierta. Durante la fase de ascenso del potencial de acción, las dos compuertas se abren y el Na$^+$ fluye hacia la célula a favor de su gradiente de potencial electroquímico. Durante la repolarización, la compuerta de activación sigue abierta, pero la de inactivación se cierra.

conductancia al K^+ es más elevada que en reposo y el potencial de membrana es conducido aún más cerca del potencial de equilibrio del K^+ (pospotencial hiperpolarizante). Al final, la conductancia al K^+ vuelve al nivel de reposo y el potencial de membrana se despolariza ligeramente, de vuelta al potencial de membrana en reposo. Ahora la membrana ya está preparada, si se estimula, para generar otro potencial de acción.

EL CANAL DE Na^+ EN EL NERVIO

Un canal de Na^+ dependiente del voltaje es el responsable de la fase de ascenso del potencial de acción en el nervio y el músculo esquelético. Este canal es una proteína integral de membrana, que consta de una gran subunidad α y dos subunidades β. La subunidad α tiene cuatro dominios, cada uno con seis hélices α transmembrana. Las repeticiones de las hélices α transmembrana rodean un poro central, a través del que pueden fluir iones Na^+ (si las compuertas del canal están abiertas). En la figura 1-14 se muestra un modelo conceptual del canal de Na^+ que muestra la función de las compuertas de activación e inactivación. El supuesto básico de este modelo es que, para que el Na^+ se mueva a través del canal, *las dos compuertas deben estar abiertas.* Cabe recordar cómo responden estas compuertas a la despolarización: la compuerta de activación se abre rápidamente y la de inactivación se cierra tras un retraso temporal.

1. En **reposo,** la compuerta de activación está cerrada. Aunque esté abierta (porque el potencial de membrana está hiperpolarizado), el Na^+ no puede moverse a través del canal.
2. Durante la fase de **ascenso del potencial de acción,** la despolarización hasta el umbral provoca la apertura rápida de la compuerta de activación. La compuerta de inactivación aún está abierta porque responde a la despolarización más lentamente que la compuerta de activación. Por tanto, las dos compuertas se abren brevemente y el Na^+ puede fluir a través del canal hacia el interior de la célula, causando más despolarización (fase de ascenso).
3. En el **pico del potencial de acción,** la lenta compuerta de inactivación finalmente responde y se cierra, cerrando así el canal. Empieza la repolarización. Cuando el potencial de membrana se ha repolarizado hasta su nivel de reposo, la compuerta de activación se cerrará y la de inactivación se abrirá, ambas en sus posiciones originales.

PERÍODOS REFRACTARIOS

Durante los períodos refractarios, las células excitables son *incapaces* de producir potenciales de acción normales (v. fig. 1-13). El período refractario incluye un período refractario absoluto y otro relativo (cuadro 1-2).

Período refractario absoluto

El período refractario absoluto coincide con casi toda la duración del potencial de acción. Durante este período ningún estímulo, por intenso que sea, podrá producir un nuevo potencial de acción. La base del período refractario absoluto es el cierre de las compuertas de inactivación del canal de Na^+ en respuesta a la despolarización. Estas compuertas están en posición cerrada hasta que la célula se repolariza y alcanza el potencial de membrana en reposo (v. fig. 1-14).

Período refractario relativo

El período refractario relativo se inicia al final del período refractario absoluto y coincide principalmente con el período del pospotencial hiperpolarizante. Durante este período, puede producirse un potencial de acción, pero sólo si se aplica una corriente despolarizante (de entrada) mayor de la habitual. La base del período refractario relativo es que la conductancia al K^+ es mayor que durante el potencial de reposo. Dado que el potencial de membrana está más cerca del potencial de equilibrio del K^+, se necesita más corriente de entrada para despolarizar la membrana hasta el umbral y que se inicie el siguiente potencial de acción.

Acomodación

Cuando una célula nerviosa o muscular se despolariza lentamente o se mantiene a un nivel despolarizado, se puede superar el potencial umbral habitual sin que ocurra ningún potencial de acción. Este proceso se denomina acomodación y se produce porque la despolarización cierra las compuertas de inactivación de los canales de Na^+. Si la despolarización se produce con suficiente lentitud, los canales de Na^+ se cierran y se mantienen cerrados. La fase de ascenso del potencial de acción no puede producirse porque no hay suficientes canales de Na^+ para llevar la corriente de entrada. Por ejemplo, se observa acomodación en personas con una concentración sérica elevada de K^+ o **hiperpotasemia.** En reposo, las membranas celulares nerviosas y musculares son muy permeables al K^+; el aumento de la concentración extracelular de K^+ causa la despolarización de la membrana en reposo (según la ecuación de Nernst). Esta despolarización hace que la membrana celular esté más cerca del umbral y parecería más probable que se disparara un potencial de acción. Sin embargo, es *menos* probable que la célula dispare un potencial de acción, porque esta despolarización sostenida cierra las compuertas de inactivación de los canales de Na^+.

PROPAGACIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

La propagación de los potenciales de acción por una fibra nerviosa o muscular se produce por la transmisión de **corrientes locales** desde regiones activas hacia otras inactivas adyacentes. La figura 1-15 muestra el cuerpo de una neurona con su árbol dendrítico y un axón. En reposo, todo el axón nervioso está en el potencial de membrana en reposo, con el interior

CUADRO 1-2 Fisiología clínica: hiperpotasemia con debilidad muscular

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 48 años con diabetes mellitus insulinodependiente refiere debilidad muscular grave. Está recibiendo tratamiento para la hipertensión con propranolol, un antagonista β-adrenérgico (o β-bloqueador). Los análisis de sangre solicitados por su médico muestran una $[K^+]$ sérica de 6,5 mEq/l (normal: 4,5 mEq/l) y una elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN). El médico reduce la dosis de propranolol, hasta interrumpirlo si fuera preciso. Ajusta las dosis de insulina. Al cabo de unos días, la $[K^+]$ sérica de la paciente ha disminuido hasta 4,7 mEq/l y explica que se ha normalizado su fuerza muscular.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Esta paciente diabética tiene una hiperpotasemia grave causada por varios factores: (1) la dosis de insulina insuficiente ha causado un desplazamiento de K^+ desde el interior de las células a la sangre (la insulina promueve la captación celular de K^+). (2) El propranolol, el β-bloqueador usado para tratar su hipertensión, también desplaza el K^+ desde el interior de las células hacia la sangre. (3) El BUN elevado sugiere que la mujer está desarrollando una insuficiencia renal; los riñones deteriorados no pueden excretar el K^+ extra que se está acumulando en su sangre. Estos mecanismos comprenden conceptos relacionados con la fisiología renal y endocrina.

Es importante entender que esta mujer tiene una $[K^+]$ en sangre muy elevada (hiperpotasemia) y que su debilidad muscular es secundaria a esta hiperpotasemia. La base de esta debilidad puede explicarse de la siguiente forma: el potencial de membrana en reposo de las células musculares está determinado por el gradiente de concentración del K^+ a través de la membrana celular (ecuación de Nernst). En reposo, la membrana celular es muy permeable al K^+, y el K^+ se difunde hacia el exterior de la célula a favor de su gradiente de concentración, creando un potencial de difusión de K^+. Este potencial de difusión del K^+ es responsable del potencial de membrana en reposo, con el interior celular negativo. Cuanto mayor es el gradiente de concentración del K^+, mayor es la negatividad en la célula. Cuando la $[K^+]$ sanguínea está elevada, el gradiente de concentración a través de la membrana celular es inferior al normal; por tanto, el potencial de membrana en reposo es menos negativo (es decir, despolarizado).

Podría esperarse que esta despolarización facilitara la generación de potenciales de acción en el músculo porque el potencial de membrana en reposo estaría más cerca del umbral. Sin embargo, un efecto más importante de la despolarización es que cierra las compuertas de inactivación en los canales de Na^+. Cuando estas compuertas de inactivación están cerradas, no pueden generarse potenciales de acción, incluso si las compuertas de activación están abiertas. Sin potenciales de acción en el músculo, no puede haber contracción.

TRATAMIENTO. El tratamiento de esta paciente se basa en devolver el K^+ a las células aumentando las dosis de insulina y suspendiendo el propranolol. Al normalizar la $[K^+]$ sanguínea de la mujer, el potencial de membrana en reposo de las células del músculo esquelético se normalizará, las compuertas de inactivación de los canales de Na^+ se abrirán en el potencial de membrana en reposo (como deberían) y podrán producirse potenciales de acción normales.

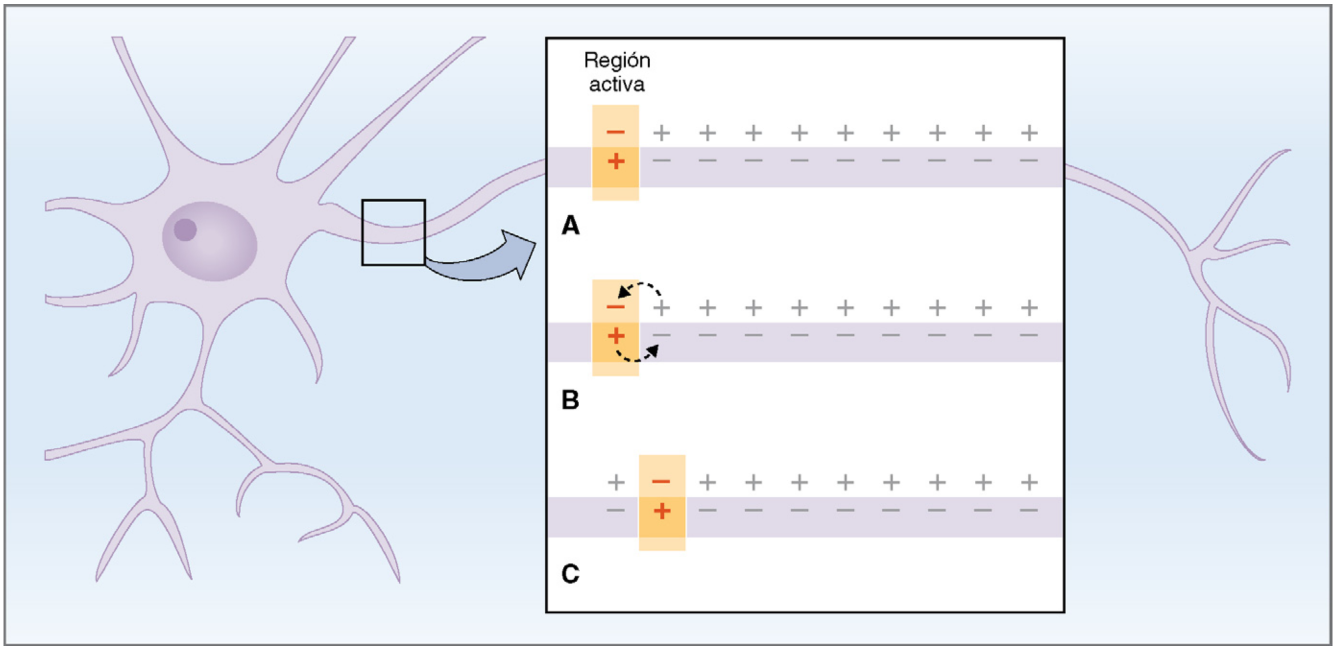


Figura 1-15 Transmisión de la despolarización en una fibra nerviosa por corrientes locales. **A,** El segmento inicial del axón ha disparado un potencial de acción y la diferencia de potencial a través de la membrana celular se ha invertido para volver al interior positivo. La zona adyacente está inactiva y se mantiene en el potencial de membrana en reposo, con el interior negativo. **B,** En el sitio activo, las cargas positivas dentro del nervio fluyen hacia el área adyacente inactiva. **C,** El flujo de corriente local provoca la despolarización de la zona adyacente hasta el umbral y el disparo de potenciales de acción; la región activa original se ha repolarizado hasta el potencial de membrana en reposo.

celular negativo. Los potenciales de acción se inician en el segmento inicial del axón, lo más cerca posible del cuerpo neuronal. Se propagan por el axón mediante la transmisión de corrientes locales, como se muestra en la figura.

En la figura 1-15A, el segmento inicial del axón neuronal está despolarizado hasta el umbral y dispara un potencial de acción (la región activa). A consecuencia de una corriente de entrada de Na^+, en el pico del potencial de acción, la polaridad del potencial de membrana se invierte y el interior celular se vuelve positivo. La región adyacente del axón sigue estando inactiva, con el interior celular negativo.

La figura 1-15B muestra la transmisión de una corriente local desde la región activa despolarizada hacia la región inactiva adyacente. En el sitio activo, las cargas positivas dentro de la célula fluyen hacia las cargas negativas en el sitio inactivo adyacente. Este flujo de corriente produce la despolarización hasta el umbral de la región adyacente.

En la figura 1-15C, la región adyacente del axón neuronal (después de haberse despolarizado hasta el umbral) dispara un potencial de acción. La polaridad de su potencial de membrana se invierte y el interior celular se vuelve positivo. En este momento, la región activa *original* se ha repolarizado hasta el potencial de membrana en reposo y ha recuperado su polaridad interna negativa. El proceso continúa, transmitiendo el potencial de acción secuencialmente por el axón.

Velocidad de conducción

La velocidad de conducción es la velocidad a la que son conducidos los potenciales de acción por una fibra nerviosa o muscular. Esta propiedad tiene una gran importancia fisiológica porque determina la velocidad a la que puede transmitirse la información por el sistema nervioso. Para entender la velocidad de conducción en los tejidos excitables, deben explicarse dos conceptos importantes: la constante de tiempo y la de longitud. Estos conceptos, llamados **propiedades de cable,** explican cómo los nervios y los músculos actúan como cables para transmitir la actividad eléctrica.

La **constante de tiempo (τ)** es el tiempo que transcurre después de la inyección de corriente para que el potencial cambie hasta el 63% de su valor final. Es decir, la constante de tiempo indica lo rápido que se despolariza una membrana celular como respuesta a una corriente de entrada o lo rápido que se hiperpolariza en respuesta a una corriente de salida. Por tanto,

$$\tau = R_m C_m$$

donde

$$\tau = \text{Constante de tiempo}$$
$$R_m = \text{Resistencia de membrana}$$
$$C_m = \text{Capacitancia de membrana}$$

La constante de tiempo se altera mediante dos factores. El primer factor es la **resistencia de membrana (R_m).** Cuando la R_m es elevada, la corriente no fluye fácilmente a través de la membrana celular, lo que dificulta el cambio del potencial de membrana, aumentando por tanto la constante de tiempo. El segundo factor, la **capacitancia de membrana (C_m),** es la capacidad de la membrana celular de almacenar la carga. Cuando la C_m es elevada, la constante de tiempo aumenta porque la corriente inyectada primero debe descargar el capacitador de membrana antes de poder despolarizar la membrana. Por tanto, la constante de tiempo es máxima (es decir, tarda el máximo) cuando R_m y C_m son altas.

La **constante de longitud (λ)** es la distancia desde el sitio de inyección de la corriente donde el potencial ha caído el 63% de su valor original. La constante de longitud indica hasta dónde se transmitirá la corriente despolarizante a lo largo de un nervio. Es decir, cuanto más larga es la constante de longitud, más lejos se transmite la corriente por la fibra nerviosa. Por tanto,

$$\lambda \propto \sqrt{R_m / R_i}$$

donde

$$\lambda = \text{Constante de longitud}$$
$$R_m = \text{Resistencia de membrana}$$
$$R_i = \text{Resistencia interna}$$

De nuevo, R_m representa la resistencia de membrana. La resistencia interna, R_i, está inversamente relacionada con la facilidad del flujo de corriente en el citoplasma de la fibra nerviosa. Por tanto, la constante de longitud es máxima (es decir, la corriente viaja lo más lejos posible) cuando el diámetro del nervio es grande, la resistencia de membrana es alta y la resistencia interna es baja. Esto es, la corriente fluye por el recorrido de menor resistencia.

Cambios en la velocidad de conducción

Existen dos mecanismos que *aumentan* la velocidad de conducción en un nervio: el incremento del tamaño de la fibra nerviosa y la mielinización de la fibra nerviosa. Estos mecanismos pueden entenderse mejor en cuanto a las propiedades de cable de la constante de tiempo y la constante de longitud.

- **Aumento del diámetro del nervio.** Al aumentar el tamaño de una fibra nerviosa, aumenta la velocidad de conducción, una relación que puede explicarse de la siguiente forma: la resistencia interna (R_i) es inversamente proporcional al área transversal ($A = 2\pi r^2$). Por tanto, cuanto mayor es la fibra, menor es la resistencia interna. La constante de longitud es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de R_i (v. la ecuación de la constante de longitud). Por tanto, la constante de longitud (λ) es grande cuando la resistencia interna (R_i) es pequeña (es decir, la fibra es grande). Los nervios más grandes tienen las constantes de longitud más largas y la corriente se transmite más lejos desde la región activa para propagar los potenciales de acción. El aumento del tamaño de la fibra nerviosa es realmente un mecanismo importante para aumentar la velocidad de conducción en el sistema nervioso, pero las restricciones anatómicas limitan el tamaño que pueden alcanzar los nervios. Por tanto, para aumentar la velocidad de conducción se apela a un segundo mecanismo, la mielinización.

- **Mielinización.** La mielina es un aislante lipídico de los axones nerviosos que aumenta la resistencia de membrana y reduce la capacitancia de membrana. El **aumento de resistencia de la membrana** fuerza a la corriente a fluir por el recorrido de menor resistencia en el interior del axón en vez de atravesar el recorrido de alta resistencia de la membrana axonal. La **disminución de la capacitancia de la membrana** produce un descenso de la constante de tiempo; por tanto, en las interrupciones de la vaina de mielina (v. a continuación), la membrana axonal se despolariza más rápido en respuesta a la corriente de entrada. Juntos, los efectos del aumento de la resistencia y de la disminución de la capacitancia de la membrana dan lugar a **un aumento de la velocidad de conducción** (cuadro 1-3).

Sin embargo, si todo el nervio estuviera revestido de una vaina lipídica de mielina, no podrían producirse potenciales de acción porque no existirían interrupciones de baja resistencia en la membrana que permitieran el paso de la corriente despolarizante. Por tanto, es importante observar que existen interrupciones en la vaina de mielina (a intervalos de 1-2 mm) en los **nódulos de Ranvier.** En los nódulos, la resistencia de membrana es baja, por lo que la corriente puede fluir a través de la membrana y pueden producirse potenciales de acción. En consecuencia, la conducción de los potenciales de acción es más rápida en los nervios mielinizados que en los no

CUADRO 1-3 Fisiología clínica: esclerosis múltiple

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 32 años presentó el primer episodio de visión borrosa hace 5 años. Tiene problemas para leer el periódico y la letra pequeña de las etiquetas. La visión se normaliza por sí sola, pero 10 meses después, vuelve a tener visión borrosa, esta vez con otros síntomas, como visión doble y una sensación de «hormigueo» y debilidad grave en las piernas. Está demasiado débil para subir incluso un único tramo de escaleras. Se la deriva a un neurólogo, que solicita una serie de pruebas. La resonancia magnética (RM) del cerebro muestra las lesiones características de la esclerosis múltiple. Los potenciales evocados visuales tienen una latencia prolongada, compatible con el descenso de la velocidad de conducción nerviosa. Ha tenido dos recaídas desde el diagnóstico y actualmente sigue un tratamiento con β-interferón.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Los potenciales de acción se propagan por las fibras nerviosas mediante transmisión de corrientes locales de la siguiente forma: cuando se produce un potencial de acción, la corriente de entrada de la fase de ascenso del potencial de acción despolariza la membrana en esa zona determinada e invierte la polaridad (es decir, el interior de esa zona se vuelve positivo por un corto espacio de tiempo). Posteriormente, la despolarización se transmite a sitios adyacentes a lo largo de la fibra nerviosa mediante un flujo de corriente local. Es importante señalar que, si estas corrientes locales despolarizan una región adyacente al umbral, dispararán un potencial de acción, es decir, el potencial de acción se propagará. La velocidad de propagación del potencial de acción se llama velocidad de conducción. Cuanto más lejos se transmitan las corrientes locales sin ningún descenso (expresado como la constante de longitud), más rápida será la velocidad de conducción. Hay dos factores importantes que aumentan la constante de longitud y, por tanto, la velocidad de conducción en los nervios: el aumento del diámetro y la mielinización del nervio.

La mielina es un aislante de los axones que aumenta la resistencia de membrana y reduce la capacitancia de membrana. Al aumentar la resistencia de membrana, la corriente es forzada a fluir por el interior del axón y se pierde menos corriente a través de la membrana celular (aumentando la constante de longitud); debido a que fluye más corriente por el axón, la velocidad de conducción aumenta. Al disminuir la capacitancia de membrana, las corrientes locales despolarizan la membrana más rápidamente, lo que también aumenta la velocidad de conducción. Para que los potenciales de acción sean conducidos en los nervios mielinizados, debe haber interrupciones periódicas en la vaina de mielina (en los nódulos de Ranvier), donde se concentran canales de Na^+ y K^+. Por tanto, en los nódulos, las corrientes iónicas necesarias para el potencial de acción pueden fluir a través de la membrana (p. ej., la corriente de entrada de Na^+ necesaria para el ascenso del potencial de acción). Entre los nódulos, la resistencia de membrana es muy elevada y la corriente es forzada a fluir más rápidamente por el axón nervioso hasta el siguiente nódulo, donde puede generarse el siguiente potencial de acción. Por consiguiente, el potencial de acción parece «saltar» de un nódulo de Ranvier al siguiente. Esto se denomina conducción saltatoria.

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más habitual del sistema nervioso central. La pérdida de la vaina de mielina alrededor de los nervios provoca el descenso de la resistencia de membrana, lo que significa que la corriente «se filtra» a través de la membrana durante la transmisión de las corrientes locales. Por esta razón, las corrientes locales disminuyen más rápidamente a medida que fluyen por el axón (descenso de la constante de longitud) y, a causa de este descenso, pueden ser insuficientes para generar un potencial de acción cuando llegan al siguiente nódulo de Ranvier.

mielinizados, ya que los potenciales de acción «saltan» largas distancias de un nódulo al otro, un proceso llamado **conducción saltatoria.**

Transmisión sináptica y neuromuscular

Una **sinapsis** es un lugar donde la información se transmite de una célula a otra. La información puede transmitirse eléctricamente (sinapsis eléctrica) o por medio de un transmisor químico (sinapsis química).

TIPOS DE SINAPSIS

Sinapsis eléctricas

Las sinapsis eléctricas permiten el flujo de corriente de una célula excitable a la siguiente a través de vías de baja resistencia entre las células llamadas **uniones comunicantes *(gap junctions)*.** Las uniones comunicantes se encuentran en el músculo cardíaco y en algunos tipos de músculo liso, y explican la gran rapidez de conducción en estos tejidos. Por ejemplo, en el músculo cardíaco ventricular, en el útero y en la vejiga se produce una rápida conducción célula a célula, permitiendo que las células de estos tejidos se activen simultáneamente, lo que asegura una contracción coordinada.

Sinapsis químicas

En las sinapsis químicas, existe un espacio entre la membrana celular presináptica y la membrana celular postsináptica conocido como **hendidura sináptica.** La información se transmite a través de la hendidura sináptica por medio de un neurotransmisor, una sustancia que se libera en el terminal presináptico y que se une a los receptores del terminal postsináptico.

En las sinapsis químicas se produce la siguiente secuencia de acontecimientos: un potencial de acción en la célula presináptica provoca la apertura de los canales de Ca^{2+}. La entrada de Ca^{2+} en el terminal presináptico produce la liberación del neurotransmisor almacenado en las vesículas sinápticas mediante exocitosis. El neurotransmisor se difunde a través de la hendidura sináptica, se une a los receptores en la membrana postsináptica y produce un cambio en el potencial de membrana en la célula postsináptica.

El cambio en el potencial de membrana en la membrana celular postsináptica puede ser excitador o inhibidor, según la naturaleza del neurotransmisor liberado en el terminal nervioso presináptico. Si el neurotransmisor es excitador, provoca la despolarización de la célula postsináptica; si es inhibidor, produce la hiperpolarización de la célula postsináptica.

A diferencia de las sinapsis eléctricas, la neurotransmisión a través de las sinapsis químicas es **unidireccional** (de la célula presináptica a la célula postsináptica). El **retraso sináptico** es el tiempo necesario para que tengan lugar los múltiples pasos de la neurotransmisión química.

UNIÓN NEUROMUSCULAR: EJEMPLO DE UNA SINAPSIS QUÍMICA

Unidades motoras

Las **motoneuronas** son los nervios que inervan las fibras musculares. Una **unidad motora** está formada por una motoneurona y las fibras musculares que inerva. El tamaño de las unidades motoras es muy variable. Una motoneurona puede activar algunas o miles de fibras musculares. Previsiblemente, las unidades motoras pequeñas intervienen en las actividades motoras finas (p. ej., expresiones faciales) y las unidades motoras grandes intervienen en las actividades musculares gruesas (p. ej., los músculos cuádriceps utilizados al correr).

Secuencia de fenómenos en la unión neuromuscular

La sinapsis entre una motoneurona y una fibra muscular se denomina **unión neuromuscular** (fig. 1-16). Un potencial de acción en la motoneurona produce un potencial de acción en las fibras musculares que inerva, tal como describe la siguiente secuencia de acontecimientos: los pasos numerados se corresponden con los números rodeados por un círculo en la figura 1-16.

1. Los potenciales de acción se propagan por la motoneurona, como se ha descrito antes. Las corrientes locales despolarizan cada región adyacente hasta el umbral. Por último, el terminal presináptico se despolariza y esta despolarización provoca la apertura de los **canales de Ca^{2+}** dependientes del voltaje en la membrana presináptica.

2. Cuando estos canales de Ca^{2+} se abren, aumenta la permeabilidad al Ca^{2+} del terminal presináptico, y el Ca^{2+} fluye en el terminal a favor de su gradiente electroquímico.

3. La captación de Ca^{2+} en el terminal produce la liberación del neurotransmisor **acetilcolina (ACh),** sintetizado y almacenado previamente en las vesículas sinápticas. Para liberar ACh, las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana plasmática y vacían su contenido en la hendidura sináptica por exocitosis.

   La ACh se forma a partir de la acetil coenzima A (acetil CoA) y la colina por acción de la enzima **colina acetiltransferasa** (fig. 1-17). La ACh se almacena en las vesículas con ATP y proteoglucano para su posterior liberación. Con la estimulación, se libera todo el contenido de la vesícula sináptica a la hendidura sináptica. El contenido de una vesícula sináptica (un cuanto) es la cantidad más pequeña posible de ACh que puede liberarse y, por esta razón, se dice que la liberación de ACh es **cuántica.**

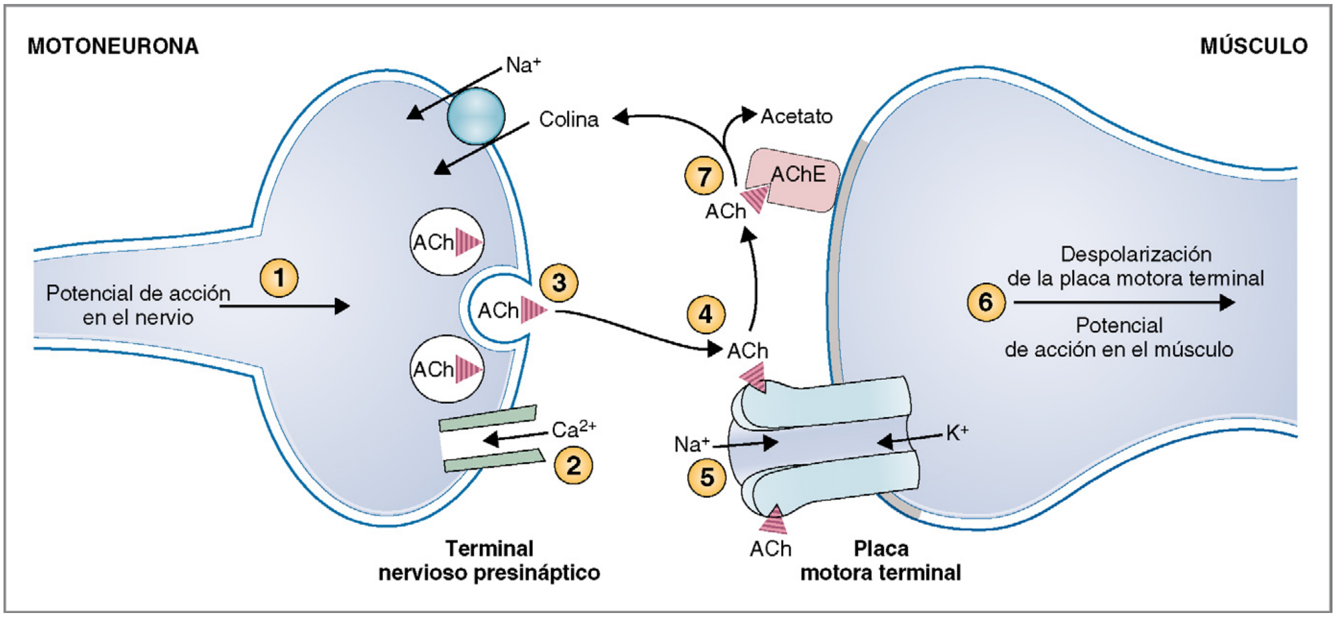

MOTONEURONA
MÚSCULO
Na+
Colina
Acetato
7
AChE
ACh
ACh
ACh
3
ACh
1
Potencial de acción en el nervio
4
ACh
Despolarización de la placa motora terminal
6
Potencial de acción en el músculo
ACh
Ca2+
2
Na+
5
K+
ACh
Terminal nervioso presináptico
Placa motora terminal

Figura 1-16 **Secuencia de fenómenos en la transmisión neuromuscular.** *1,* El potencial de acción viaja por la motoneurona hacia el terminal presináptico. *2,* La despolarización del terminal presináptico abre los canales de Ca^{2+} y el Ca^{2+} fluye hacia el terminal. *3,* La acetilcolina (ACh) es liberada a la sinapsis por exocitosis. *4,* La ACh se une a su receptor en la placa motora terminal. *5,* Se abren los canales de Na^+ y K^+ en la placa motora terminal. *6,* La despolarización de la placa motora terminal causa la generación de potenciales de acción en el tejido muscular adyacente. *7,* La ACh se degrada a colina y acetato por la acetilcolinesterasa (AChE); la colina vuelve al terminal presináptico en un cotransportador de Na^+-colina.

4. La ACh se difunde a través de la hendidura sináptica hacia la membrana postsináptica. Esta región especializada de la fibra muscular se llama **placa motora terminal** y contiene **receptores nicotínicos** para la ACh. La ACh se une a las subunidades α del receptor nicotínico y provoca un cambio conformacional. Es importante observar que el receptor nicotínico para la ACh es un ejemplo de canal iónico dependiente del ligando: *también* es un canal de Na^+ y K^+. Cuando se produce el cambio conformacional, se abre el núcleo central del canal y aumenta la permeabilidad al Na^+ y K^+ de la placa motora terminal.

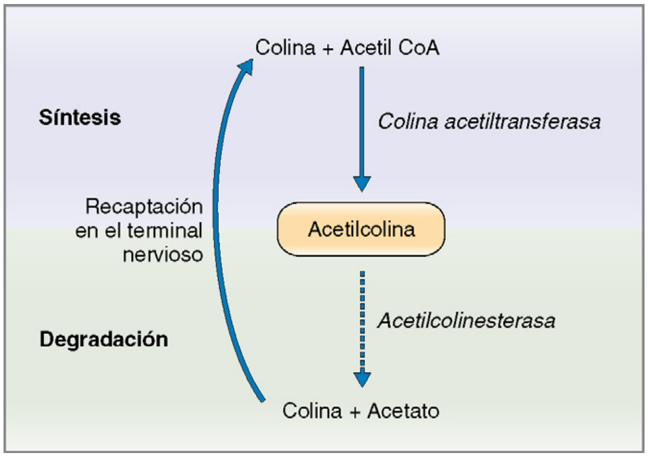

Colina + Acetil CoA
Síntesis
Colina acetiltransferasa
Recaptación en el terminal nervioso
Acetilcolina
Acetilcolinesterasa
Degradación
Colina + Acetato

Figura 1-17 **Síntesis y degradación de acetilcolina.**

5. Al abrirse estos canales, el Na^+ y el K^+ fluyen a favor de sus gradientes electroquímicos respectivos, el Na^+ hacia la placa motora terminal y el K^+ hacia el exterior, y cada ion intenta llevar el potencial de la placa motora terminal hacia su potencial de equilibrio. En efecto, si no hubiera otros canales iónicos en la placa motora terminal, ésta se despolarizaría hasta un valor que se encuentra en un punto medio entre los potenciales de equilibrio de Na^+ y K^+, o aproximadamente 0 mV. (En este caso, cero no es un «número mágico», simplemente es el valor que se encuentra en un punto medio entre los dos potenciales de equilibrio.) Sin embargo, en la práctica, debido a que hay otros canales iónicos en la placa terminal que influyen en el potencial de membrana, la placa motora terminal sólo se despolariza a alrededor de −50 mV, que es el **potencial de placa terminal (PPT).** El PPT no es un potencial de acción, sino que simplemente es una despolarización local de la placa motora terminal especializada.

El contenido de una vesícula sináptica produce el cambio más pequeño posible en el potencial de membrana de la placa motora terminal, el **potencial miniatura de placa terminal (PMPT).** Los PMPT se suman para producir el PPT completo. La aparición espontánea de PMPT demuestra la naturaleza cuántica de la liberación de ACh en la unión neuromuscular.

Cada PMPT, que representa el contenido de una vesícula sináptica, despolariza la placa motora terminal alrededor de 0,4 mV. Un PPT es un múltiplo de estas 0,4 mV unidades de despolarización. *¿Qué cantidad* *de estos cuantos se necesita para despolarizar la placa motora terminal hasta el PPT?* Puesto que la placa motora terminal se despolarizará desde de su potencial de reposo de −90 mV hasta el potencial umbral de −50 mV, debe despolarizarse 40 mV. La despolarización de 40 mV requiere 100 cuantos (dado que cada cuanto o vesícula despolariza 0,4 mV la placa motora terminal).

6. La despolarización de la placa motora terminal (el PPT) se transmite después por corrientes locales a fibras musculares adyacentes, que se despolarizan hasta el umbral y disparan potenciales de acción. Aunque la placa motora terminal por sí misma no puede disparar potenciales de acción, se despolariza lo suficiente para iniciar el proceso en las células musculares «normales» circundantes. Los potenciales de acción se propagan por la fibra muscular mediante una continuación de este proceso.
7. El PPT en la placa motora terminal finaliza cuando la ACh es degradada a colina y acetato por la **acetilcolinesterasa (AChE)** en la placa motora terminal. Aproximadamente un 50% de la colina vuelve al terminal presináptico por el **cotransporte de Na^+-colina,** para volver a utilizarse en la síntesis de nueva ACh.

Sustancias que alteran la función neuromuscular

Hay diversas sustancias que interfieren en la actividad normal de la unión neuromuscular. Sus mecanismos de acción pueden entenderse fácilmente si se consideran los pasos que intervienen en la transmisión neuromuscular (tabla 1-3; v. fig. 1-16).

- La **toxina botulínica** bloquea la liberación de ACh de los terminales presinápticos, provocando un bloqueo total de la transmisión neuromuscular, parálisis del músculo esquelético y, al final, muerte por insuficiencia respiratoria.
- El **curare** compite con la ACh por los receptores nicotínicos en la placa motora terminal, reduciendo el tamaño del PPT. En dosis máximas, produce parálisis y causa la muerte. Una forma de curare denominada **D-tubocurarina** se utiliza como tratamiento para relajar el músculo esquelético durante la anestesia. La **α-bungarotoxina** es una sustancia relacionada que se une de forma irreversible a los receptores de ACh. La unión de la α-bungarotoxina radiactiva se usa como herramienta experimental para medir la densidad de receptores de ACh en la placa motora terminal.
- Los **inhibidores de la AChE** (anticolinesterasas) como la **neostigmina** impiden la degradación de ACh en la hendidura sináptica y prolongan y aumentan su acción en la placa motora terminal. Los inhibidores de la AChE pueden utilizarse en el tratamiento de la **miastenia grave,** una enfermedad caracterizada por debilidad del músculo esquelético y fatiga, en la que los receptores de ACh están bloqueados por anticuerpos (cuadro 1-4).
- El **hemicolinio** bloquea la recaptación de colina en los terminales presinápticos, reduciendo por tanto los depósitos de colina del terminal de la motoneurona y disminuyendo la síntesis de ACh.

DISTINTAS DISPOSICIONES SINÁPTICAS

Existen diferentes tipos de relaciones entre el elemento presináptico *(input)* y el elemento postsináptico (*output* sináptico): una a una, una a muchas o muchas a una.

- **Sinapsis una a una.** Un ejemplo de disposición una a una es la **unión neuromuscular** (v. fig. 1-16). Un único potencial de acción en la célula presináptica (la motoneurona) provoca un único potencial de acción en la célula postsináptica (la fibra muscular).
- **Sinapsis una a muchas.** Las disposiciones una a muchas son infrecuentes, pero se encuentran, por ejemplo, en las sinapsis de motoneuronas en las células de Renshaw de la médula espinal. Un potencial de acción en la célula presináptica (la motoneurona) genera una explosión de potenciales de acción en las células postsinápticas. Esta disposición produce una amplificación de la actividad.
- **Sinapsis muchas a una.** La disposición muchas a una es muy habitual en el sistema nervioso. En este tipo de sinapsis, un potencial de acción en la célula presináptica

Tabla 1-3 Sustancias que alteran la transmisión neuromuscular

Ejemplo	Acción	Efecto sobre la transmisión neuromuscular
Toxina botulínica	Bloquea la liberación de ACh de los terminales presinápticos	Bloqueo total, parálisis de músculos respiratorios y muerte
Curare	Compite con la ACh por los receptores en la placa motora terminal	Reduce el tamaño del PPT; a dosis máximas, produce parálisis de músculos respiratorios y muerte
Neostigmina	Inhibidor de la AChE (anticolinesterasa)	Prolonga y aumenta la acción de ACh en la placa motora terminal
Hemicolinio	Bloquea la recaptación de colina en el terminal presináptico	Disminuye los depósitos de ACh del terminal presináptico

ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; PPT, potencial de placa terminal.

CUADRO 1-4 Fisiología clínica: miastenia grave

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una universitaria de 18 años acude al servicio de salud para estudiantes aquejada de debilidad progresiva. Explica que, ocasionalmente, sus párpados «se caen» y que se cansa con facilidad, incluso al realizar tareas diarias habituales como cepillarse el pelo. Se ha caído varias veces subiendo las escaleras. Estos síntomas mejoran con el reposo. El médico solicita un análisis de sangre, que muestra concentraciones altas de anticuerpos contra los receptores de la ACh. Los estudios de estimulación nerviosa muestran un descenso de la respuesta del músculo esquelético a la estimulación repetida de las motoneuronas. Se le diagnostica miastenia grave y es tratada con el fármaco piridostigmina. Después del tratamiento, la estudiante refiere que ha recuperado la fuerza muscular.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Esta chica padece una miastenia grave clásica. En la forma autoinmunitaria de la enfermedad, se producen anticuerpos contra los receptores de la ACh en las placas motoras terminales del músculo esquelético. Sus síntomas de debilidad muscular grave (músculos de ojos, brazos y piernas) se explican por la presencia de anticuerpos que bloquean los receptores de la ACh. Aunque la ACh se libera en cantidades normales en los terminales de las motoneuronas, la unión de la ACh a sus receptores en las placas motoras terminales está alterada. Dado que la ACh no puede unirse, no se produce la despolarización de la placa motora terminal (potencial de placa terminal, PPT) y no pueden generarse potenciales de acción normales en el músculo esquelético, por lo que se producen debilidad muscular y fatiga.

TRATAMIENTO. El tratamiento de un paciente con miastenia grave se basa en un conocimiento claro de la fisiología de la unión neuromuscular. Debido a que el estado de esta paciente mejoró con la administración de piridostigmina (un inhibidor de la acetilcolinesterasa [AChE] de acción prolongada), el resultado positivo del tratamiento confirmó el diagnóstico de miastenia grave. La AChE de la placa motora terminal normalmente degrada la ACh (es decir, la AChE finaliza la acción de la ACh). Al inhibir la enzima degradante de la ACh con piridostigmina, las concentraciones de ACh en la unión neuromuscular se mantienen altas, prolongando el tiempo del que dispone la ACh para activar sus receptores en la placa motora terminal. Por tanto, pueden producirse más PPT normales en la fibra muscular, aunque muchos de los receptores de la ACh estén bloqueados por anticuerpos.

es insuficiente para producir un potencial de acción en la célula postsináptica. En su lugar, numerosas células presinápticas convergen en la célula postsináptica, estos *inputs* se suman y el resultado determina si la célula postsináptica disparará un potencial de acción.

INPUT SINÁPTICO. POTENCIALES POSTSINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES

La disposición sináptica muchas a una es una configuración habitual en la que muchas células presinápticas convergen en una única célula postsináptica y los *inputs* son **excitadores** o **inhibidores.** La célula postsináptica integra toda la información convergente y, si la suma de *inputs* es suficiente para llevar la célula postsináptica al umbral, entonces se disparará un potencial de acción.

Potenciales postsinápticos excitadores

Los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) son *inputs* sinápticos que **despolarizan** la célula postsináptica, llevando el potencial de membrana más cerca del umbral y más cerca de disparar un potencial de acción. Los PPSE se producen por **apertura de canales de Na^+ y K^+,** de forma parecida al receptor nicotínico de la ACh. El potencial de membrana se conduce a un valor que se encuentra, aproximadamente, en un punto medio entre los potenciales de equilibrio del Na^+ y K^+, o 0 mV, que es un estado despolarizado. Los neurotransmisores excitadores incluyen la ACh, la noradrenalina, la adrenalina, la dopamina, el glutamato y la serotonina.

Potenciales postsinápticos inhibidores

Los potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI) son *inputs* sinápticos que **hiperpolarizan** la célula postsináptica, llevando el potencial de membrana más lejos del umbral y más lejos de disparar un potencial de acción. Los PPSI se producen por **apertura de los canales de Cl^-.** El potencial de membrana se conduce hacia el potencial de equilibrio del Cl^- (aproximadamente −90 mV), que es un estado hiperpolarizado. Los neurotransmisores inhibidores son ácido γ-aminobutírico (GABA) y glicina.

INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN SINÁPTICA

La información presináptica que llega a la sinapsis puede integrarse de una o dos formas: espacial o temporalmente.

Sumación espacial

La sumación espacial se produce cuando dos o más *inputs* presinápticos llegan simultáneamente a la célula postsináptica. Si ambos son excitadores, se combinarán para producir una mayor despolarización de la que produciría cada *input* por separado. Si un *input* es excitador y el otro es inhibidor, se anularán entre sí. La sumación espacial puede ocurrir aunque los *inputs* estén separados en el cuerpo neuronal, porque los PPSE y PPSI se conducen rápidamente a lo largo de la membrana celular.

Sumación temporal

La sumación temporal tiene lugar cuando dos *inputs* presinápticos llegan a la célula postsináptica en rápida sucesión. Ambos se suman porque los *inputs* se superponen en el tiempo.

Otros fenómenos que alteran la actividad sináptica

La **facilitación,** el **aumento** y la **potenciación postetánica** son fenómenos que se pueden dar en las sinapsis. En cada caso, la estimulación repetida hace que la respuesta de la célula postsináptica sea mayor a la esperada. Se cree que el mecanismo subyacente común es un incremento de la liberación de neurotransmisor en las sinapsis, posiblemente causada por la acumulación de Ca^{2+} en el terminal presináptico. La **potenciación a largo plazo *(long-term potentiation, LTP)*** se produce durante el almacenamiento de la memoria e incluye el aumento de la liberación de neurotransmisor en los terminales presinápticos y el incremento de la sensibilidad de las membranas postsinápticas al transmisor.

Puede aparecer **fatiga sináptica** cuando la estimulación repetida da lugar a una respuesta inferior a la esperada en la célula postsináptica, causando posiblemente la depleción de los depósitos de neurotransmisores en el terminal presináptico.

NEUROTRANSMISORES

La transmisión de información en las sinapsis químicas comporta la liberación de un neurotransmisor desde la célula presináptica, la difusión a través de la hendidura sináptica y la unión del neurotransmisor a receptores específicos en la membrana postsináptica para producir un cambio en el potencial de membrana.

Para denominar formalmente neurotransmisor a una sustancia se utilizan los criterios expuestos a continuación: la sustancia debe sintetizarse en la célula presináptica; debe ser liberada por la célula presináptica al estimularse y, si la sustancia es aplicada exógenamente a la membrana postsináptica a concentración fisiológica, la respuesta de la célula postsináptica debe ser similar a la respuesta en vivo.

Los neurotransmisores pueden agruparse en las siguientes categorías: acetilcolina, aminas biogénicas, aminoácidos y neuropéptidos (tabla 1-4).

Acetilcolina

El cometido de la acetilcolina (ACh) como neurotransmisor es de importancia fundamental por varios motivos. La ACh es el *único* neurotransmisor que se utiliza en la unión neuromuscular. Es el neurotransmisor liberado por *todas* las neuronas preganglionares y por la mayoría de neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático y de *todas* las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático. También es el neurotransmisor que se libera desde las neuronas presinápticas de la médula suprarrenal.

La figura 1-17 muestra las vías de síntesis y degradación de la ACh. En el terminal presináptico, la colina y el acetil coenzima A (acetil CoA) se combinan para formar ACh, reacción catalizada por la colina acetiltransferasa. Cuando la ACh se libera del terminal nervioso presináptico, se difunde a la membrana postsináptica, en la que se une a los receptores nicotínicos de ACh y los activa. La AChE se encuentra en la membrana postsináptica, donde degrada la ACh a colina y a acetato. Esta degradación pone fin a la acción de la ACh en la membrana postsináptica. Aproximadamente, la mitad de la colina liberada por la degradación de la ACh se vuelve

Tabla 1-4 Clasificación de los neurotransmisores

Ésteres de colina	Aminas biogénicas	Aminoácidos	Neuropéptidos
Acetilcolina (ACh)	Adrenalina Dopamina Histamina Noradrenalina Serotonina	Ácido γ-aminobutírico (GABA) Glutamato Glicina	Adrenocorticotropa (ACTH) Colecistocinina Dinorfina Endorfinas Encefalinas Glucagón Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Neurotensina Oxitocina Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) Péptido intestinal vasoactivo (VIP) Secretina Sustancia P Vasopresina

a incorporar al terminal presináptico para reutilizarse en la síntesis de nueva ACh.

Noradrenalina, adrenalina y dopamina

La noradrenalina, la adrenalina y la dopamina pertenecen a la misma familia de aminas biogénicas: tienen en común un precursor (la tirosina) y una vía biosintética (fig. 1-18). La tirosina se convierte en **L-dopa** por la tirosina hidroxilasa y la **L-dopa** se convierte en **dopamina** por la dopa descarboxilasa. Si se encuentra dopamina β-hidroxilasa en el terminal nervioso, la dopamina se convierte en **noradrenalina.** Si se encuentra feniletanolamina-*N*-metil transferasa (PNMT; con *S*-adenosilmetionina como donante del metilo), entonces la noradrenalina se metila para formar **adrenalina.**

El neurotransmisor específico secretado depende de qué porción o porciones de la vía enzimática se encuentran en un tipo concreto de nervio o glándula. Por tanto, las **neuronas dopaminérgicas** segregan dopamina porque el terminal nervioso presináptico contiene tirosina hidroxilasa y dopa decarboxilasa, pero no las demás enzimas. Las **neuronas adrenérgicas** segregan noradrenalina porque contienen dopamina β-hidroxilasa, además de tirosina hidroxilasa y dopa descarboxilasa, pero no PNMT. La **médula suprarrenal** contiene toda la vía enzimática; por tanto, segrega principalmente adrenalina.

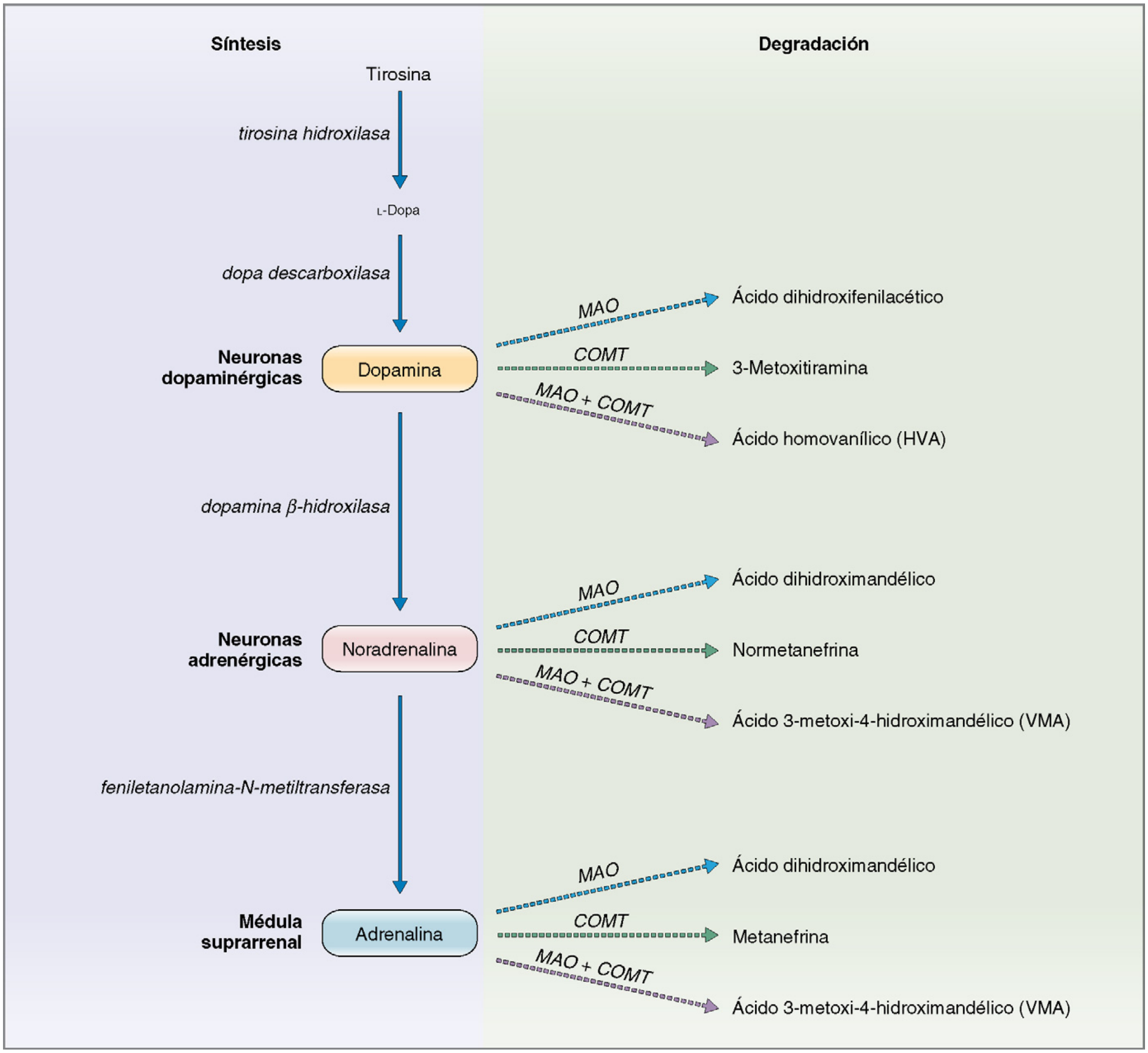

Síntesis
Degradación
Tirosina
tirosina hidroxilasa
L-Dopa
dopa descarboxilasa
Neuronas dopaminérgicas
Dopamina
MAO
Ácido dihidroxifenilacético
COMT
3-Metoxitiramina
MAO + COMT
Ácido homovanílico (HVA)
dopamina β-hidroxilasa
Neuronas adrenérgicas
Noradrenalina
MAO
Ácido dihidroximandélico
COMT
Normetanefrina
MAO + COMT
Ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA)
feniletanolamina-N-metiltransferasa
Médula suprarrenal
Adrenalina
MAO
Ácido dihidroximandélico
COMT
Metanefrina
MAO + COMT
Ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA)

Figura 1-18 Síntesis y degradación de dopamina, noradrenalina y adrenalina. COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoamino oxidasa.

La degradación de dopamina, noradrenalina y adrenalina a sustancias inactivas se produce mediante dos enzimas: la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO). La **COMT** es una enzima metilante que *no se encuentra en los terminales nerviosos,* sino ampliamente distribuida por otros tejidos, como el hígado. La **MAO** se encuentra en los terminales nerviosos presinápticos y cataliza la desaminación oxidativa. Si un neurotransmisor es degradado por la MAO, debe haber una recaptación del neurotransmisor a partir de la sinapsis.

Cada una de las aminas biogénicas puede ser degradada por la MAO sola, por la COMT sola o por ambas (en cualquier orden). Por tanto, pueden formarse tres posibles productos de degradación de cada neurotransmisor que, habitualmente, se excretan por la orina (v. fig. 1-18). El principal metabolito de la noradrenalina es la **normetanefrina** y el de la adrenalina es la **metanefrina**. La noradrenalina y la adrenalina se degradan a **ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA).**

Serotonina

La serotonina es otra amina biogénica que se produce a partir del triptófano en neuronas serotoninérgicas del cerebro y del tracto gastrointestinal (fig. 1-19). Tras su liberación de las neuronas presinápticas, la serotonina puede volver intacta al terminal nervioso o ser degradada a ácido 5-hidroxiindolacético por la MAO en el terminal presináptico. Además, la serotonina sirve de precursor de la melatonina en la glándula pineal.

Histamina

La histamina es una amina biogénica que se sintetiza a partir de la histidina y que es catalizada por la histidina descarboxilasa. Se encuentra en las neuronas del hipotálamo y también en el tejido no neural, como los **mastocitos** del tracto gastrointestinal.

Glutamato

El glutamato es un aminoácido y el principal neurotransmisor **excitador** del sistema nervioso central. Tiene un cometido significativo en la médula espinal y el cerebelo. Existen cuatro subtipos de receptores del glutamato: tres de ellos son **receptores ionotrópicos** o canales iónicos dependientes de ligando, como el receptor **NMDA** (*N*-metil-D-aspartato), ampliamente distribuido por el sistema nervioso central. Un cuarto subtipo incluye los **receptores metabotrópicos,** que se acoplan a los canales iónicos a través de proteínas de fijación de trifosfato de guanosina (GTP) heterotriméricas (proteínas G).

Glicina

La glicina es otro aminoácido y un neurotransmisor **inhibidor** que se encuentra en la médula espinal y en el tronco encefálico. Su mecanismo de acción consiste en **aumentar la conductancia al Cl^-** de la membrana celular postsináptica. Al hacerlo, el potencial de membrana se aproxima al de equilibrio del Cl^-. Por tanto, la membrana celular postsináptica es hiperpolarizada o inhibida.

Ácido γ-aminobutírico (GABA)

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es un aminoácido y un neurotransmisor **inhibidor** con una amplia distribución por las neuronas gabérgicas del sistema nervioso central. El GABA se sintetiza a partir del ácido glutámico, catalizado por la ácido glutámico descarboxilasa, una enzima exclusiva de las neuronas gabérgicas (fig. 1-20). Después de su liberación de los nervios presinápticos y su acción en la membrana

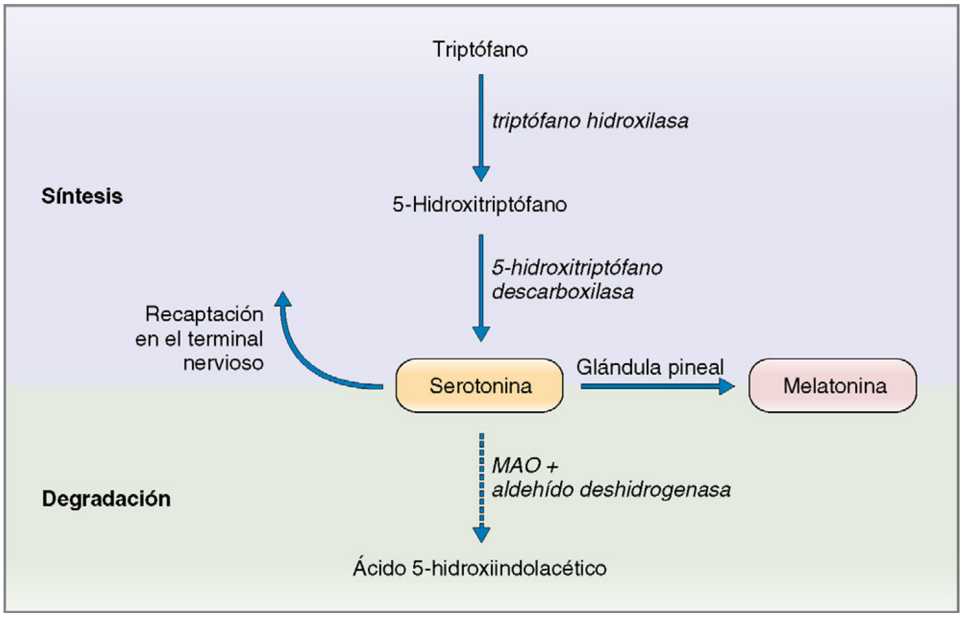

Triptófano
triptófano hidroxilasa
Síntesis
5-Hidroxitriptófano
5-hidroxitriptófano descarboxilasa
Recaptación en el terminal nervioso
Serotonina
Glándula pineal
Melatonina
MAO + aldehído deshidrogenasa
Degradación
Ácido 5-hidroxiindolacético

Figura 1-19 Síntesis y degradación de serotonina. MAO, monoamino oxidasa.

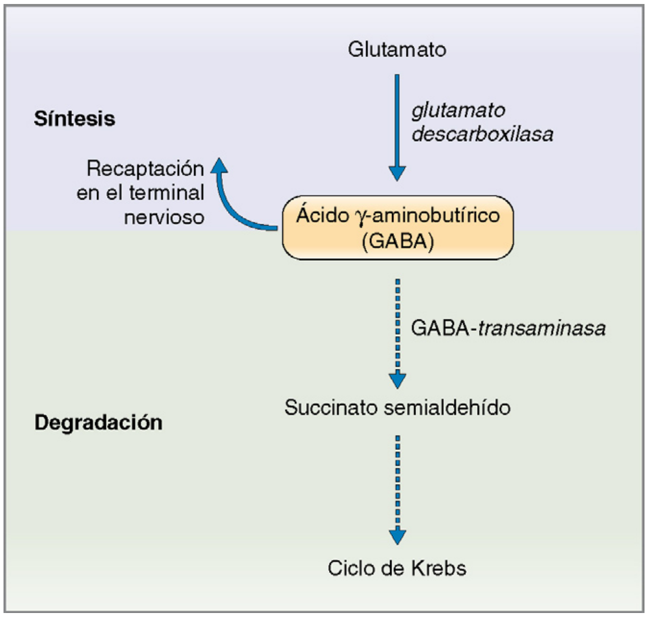


Figura 1-20 **Síntesis y degradación de ácido γ-aminobutírico (GABA).**

celular postsináptica, el GABA puede reciclarse en el terminal presináptico o ser degradado por la GABA transaminasa para entrar en el ciclo de Krebs. A diferencia de los demás aminoácidos que funcionan como neurotransmisores (p. ej., el glutamato y la glicina), el GABA no tiene funciones metabólicas (es decir, no es incorporado a proteínas).

Los dos tipos de receptores de GABA en las membranas postsinápticas son los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$. El **receptor $GABA_A$** está directamente relacionado con un canal de Cl^- y, por tanto, es **ionotrópico.** Al estimularse, aumenta la conductancia al Cl^- y, por tanto, hiperpolariza (inhibe) la célula postsináptica. El receptor $GABA_A$ es el sitio de acción de las **benzodiazepinas** y de los **barbitúricos** en el sistema nervioso central. El **receptor $GABA_B$** se acopla (vía una proteína G) al canal de K^+ y, por tanto, es **metabotrópico.** Al estimularse, aumenta la conductancia al K^+ e hiperpolariza la célula postsináptica.

La **enfermedad de Huntington** se asocia a la deficiencia de GABA y se caracteriza por movimientos coreiformes hipercinéticos relacionados con una deficiencia de GABA en las proyecciones del estriado al globo pálido. Los movimientos incontrolados característicos se atribuyen, en parte, a la falta de inhibición dependiente de GABA de las vías nerviosas.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un neurotransmisor inhibidor de acción corta del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central. En los terminales nerviosos presinápticos, la enzima **NO sintasa** convierte la arginina en citrulina y NO. Luego, el NO, un gas permeable, se difunde simplemente del terminal presináptico a su célula diana (en vez del almacenamiento habitual del neurotransmisor en las vesículas sinápticas y su liberación por exocitosis). Además de actuar como neurotransmisor, el NO también interviene en la transducción de señales de la guanilil ciclasa en diversos tejidos, como el músculo liso vascular (v. cap. 4).

Neuropéptidos

La lista de neuropéptidos que funcionan como neuromoduladores, neurohormonas y neurotransmisores es larga y creciente (v. una lista parcial en la tabla 1-4).

- Los **neuromoduladores** son sustancias que actúan en la célula presináptica para alterar la cantidad de neurotransmisor liberado en respuesta a la estimulación. Asimismo, un neuromodulador puede cosecretarse con un neurotransmisor y alterar la respuesta de la célula postsináptica al neurotransmisor.
- Las **neurohormonas,** igual que otras hormonas, son liberadas desde las células secretoras (en estos casos, neuronas) a la sangre para actuar en un lugar alejado.
- En varios casos, los **neuropéptidos** están coalmacenados y se cosegregan desde las vesículas presinápticas junto con los neurotransmisores clásicos. Por ejemplo, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) se almacena y se segrega junto con la ACh, especialmente en neuronas del tracto gastrointestinal. La somatostatina, la encefalina y la neurotensina se segregan con la noradrenalina. La sustancia P se segrega con serotonina.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, que se sintetizan en terminales nerviosos presinápticos, los neuropéptidos se sintetizan en el cuerpo neuronal. Como sucede en la síntesis de todas las proteínas, el ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula se transcribe en ácido ribonucleico mensajero específico (ARNm), que es traducido en polipéptidos en los ribosomas. Habitualmente, se sintetiza primero un polipéptido preliminar que contiene una secuencia peptídica de señal. El péptido señal es eliminado en el retículo endoplásmico y el péptido final es liberado a las vesículas secretoras, que luego se mueven rápidamente por el nervio por **transporte axonal** al terminal presináptico, donde se convierten en vesículas sinápticas.

Purinas

El trifosfato de adenosina (ATP) y la adenosina funcionan como neuromoduladores en el sistema nervioso central y autónomo. Por ejemplo, el **ATP** se sintetiza en las neuronas simpáticas que inervan el músculo liso vascular. Se coalmacena y se cosegrega con la noradrenalina, que es el neurotransmisor «habitual» de estas neuronas. La neurona libera ATP y noradrenalina al ser estimulada, y ambos transmisores producen la contracción del músculo liso; de hecho, la contracción inducida por el ATP precede a la contracción inducida por la noradrenalina.

Músculo esquelético

La contracción del músculo esquelético está bajo control voluntario. Cada célula del músculo esquelético está inervada por la rama de una motoneurona. Los potenciales de acción se propagan a lo largo de las motoneuronas, llevando a la liberación de ACh en la unión neuromuscular, la despolarización de la placa motora terminal y el inicio de potenciales de acción en la fibra muscular.

¿Por tanto, qué fenómenos producen la contracción de la fibra muscular? Estos fenómenos, que se producen entre el potencial de acción en la fibra muscular y su contracción, se llaman **acoplamiento excitación-contracción.** En este capítulo se explican dichos mecanismos del músculo esquelético y del músculo liso, y en el capítulo 4 se detallan los mecanismos del acoplamiento excitación-contracción del músculo cardíaco.

FILAMENTOS MUSCULARES

Cada fibra muscular se comporta como una unidad, es multinucleada y contiene miofibrillas. Las miofibrillas están rodeadas de retículo sarcoplásmico e invaginadas por túbulos transversos (túbulos T). Cada miofibrilla contiene filamentos interdigitales gruesos y finos, dispuestos longitudinal y transversalmente en los sarcómeros (fig. 1-21). Las unidades de repetición de los sarcómeros explican el exclusivo patrón en bandas del músculo estriado (que incluye el músculo esquelético y el cardíaco).

Filamentos gruesos

Los filamentos gruesos están formados por una proteína de gran peso molecular llamada **miosina,** compuesta por seis cadenas polipeptídicas que incluyen un par de **cadenas pesadas** y dos pares de **cadenas ligeras** (v. fig. 1-21A). Gran parte de la miosina de las cadenas pesadas tiene una estructura helicoidal α, en la que dos cadenas se enrollan entre sí para formar la «**cola**» de la molécula de miosina. Las cuatro cadenas ligeras y el extremo N-terminal de cada cadena pesada forman dos «**cabezas**» globulares en la molécula de miosina. Estas cabezas globulares tienen un sitio de unión a la actina, necesario para la formación de puentes cruzados, y un sitio que une e hidroliza el ATP (miosina ATPasa).

Filamentos finos

Los filamentos finos están formados por tres proteínas: actina, tropomiosina y troponina (v. fig. 1-21B).

La **actina** es una proteína que en esta forma globular se denomina actina G. En los filamentos finos, la actina G se polimeriza en dos cadenas que giran en una estructura helicoidal α para formar actina filamentosa llamada actina F. Esta proteína tiene sitios de unión a la miosina y cuando el músculo está en reposo, éstos están cubiertos por tropomiosina, de forma que la actina y la miosina no pueden interaccionar.

La **tropomiosina** es una proteína filamentosa que discurre a lo largo del surco de cada filamento de actina. En reposo, su función es bloquear los sitios de unión de la miosina en la actina. Si tiene que producirse la contracción, la tropomiosina debe ser desplazada para que la actina y la miosina puedan interaccionar.

La **troponina** es un complejo de tres proteínas globulares (troponina T, troponina I y troponina C) localizadas a intervalos regulares a lo largo de los filamentos de tropomiosina. La **troponina T** (T de tropomiosina) une el complejo de troponina a la tropomiosina. La **troponina I** (I de inhibición), junto con la tropomiosina, inhibe la interacción de actina y miosina al cubrir el sitio de unión a la miosina en la actina. La **troponina C** (C de Ca^{2+}) es una proteína de fijación de Ca^{2+} que tiene un cometido fundamental en el inicio de la contracción. Cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta, el Ca^{2+} se une a la troponina C, produciendo un cambio conformacional en el complejo de troponina. Este cambio conformacional desplaza la tropomiosina, permitiendo la unión de actina a las cabezas de miosina.

Disposición de los filamentos gruesos y finos en los sarcómeros

El **sarcómero** es la unidad contráctil básica y está delimitado por los discos Z. Cada sarcómero contiene una banda A completa en el centro y la mitad de dos bandas I a cada lado de la banda A (fig. 1-22).

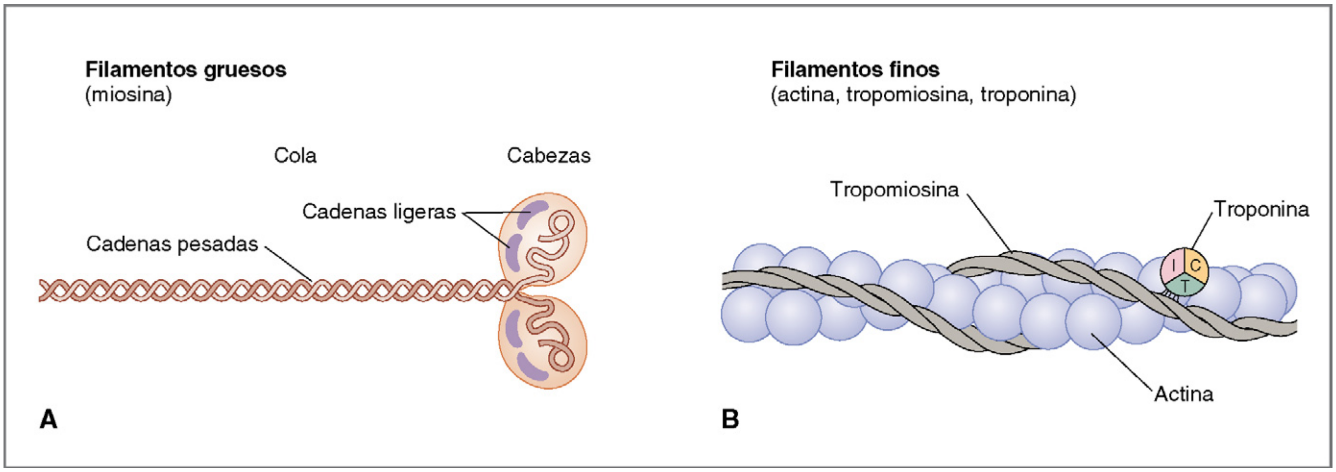


Figura 1-21 Estructura de los filamentos gruesos (A) y finos (B) del músculo esquelético. La troponina es un complejo de tres proteínas: I, troponina I; T, troponina T, y C, troponina C.

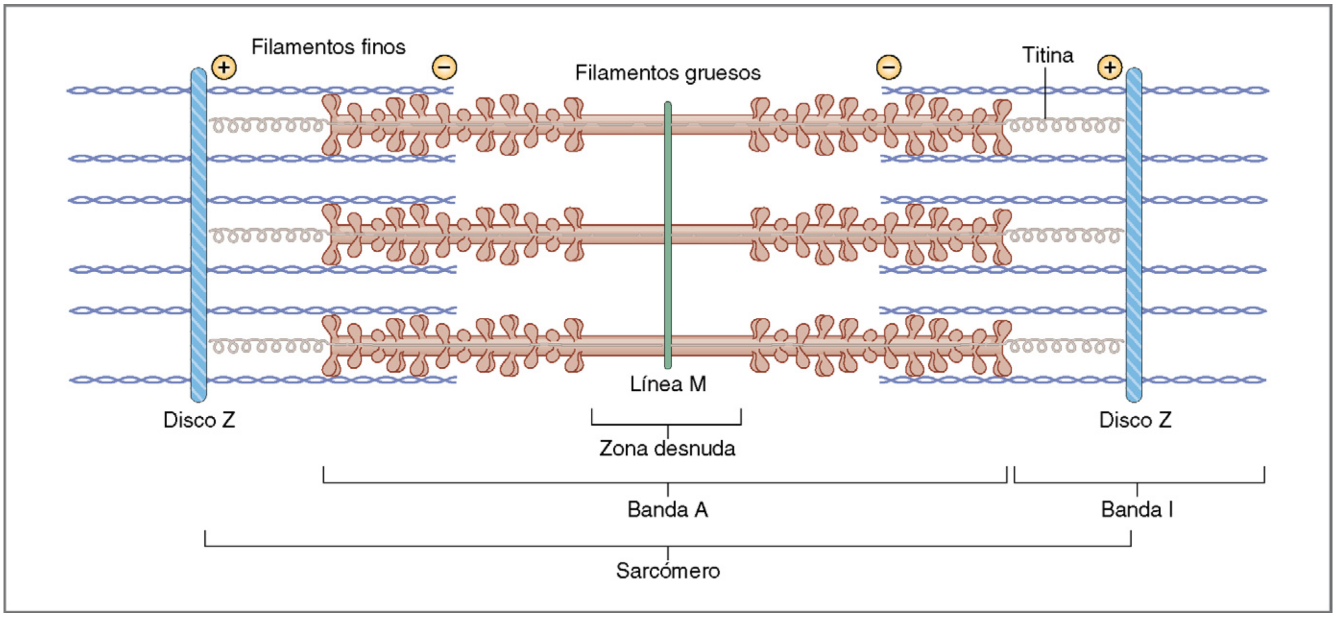


Figura 1-22 Disposición de los filamentos gruesos y finos del músculo esquelético en los sarcómeros.

Las **bandas A** se localizan en el centro del sarcómero y contienen los filamentos gruesos (miosina), que aparecen oscuros a la luz polarizada. Los filamentos gruesos y finos pueden superponerse en la banda A; estas zonas de superposición son sitios potenciales de formación de puentes cruzados.

Las **bandas I** se localizan a cada lado de la banda A y aparecen claras a la luz polarizada. Contienen filamentos finos (actina), proteínas filamentosas intermedias y discos Z. No tienen filamentos gruesos.

Los **discos Z** son estructuras de tinción oscura que circulan en medio de cada banda I, delimitando los extremos de cada sarcómero.

La **zona desnuda** se localiza en el centro de cada sarcómero. En esta zona no hay filamentos finos; por tanto, no puede haber ninguna superposición de filamentos finos o gruesos ni formación de puentes cruzados en esta región.

La **línea M** corta por la mitad la zona desnuda y contiene proteínas de tinción oscura que unen las porciones centrales de los filamentos gruesos.

Proteínas del citoesqueleto

Las proteínas del citoesqueleto forman la arquitectura de las miofibrillas, asegurando la alineación correcta de los filamentos gruesos y finos, a las distancias adecuadas entre sí.

Las proteínas transversas del citoesqueleto unen los filamentos gruesos y finos, formando un «andamio» para las miofibrillas y la unión de los sarcómeros de miofibrillas adyacentes. Las miofibrillas se mantienen unidas, lado a lado, por un sistema de filamentos intermedios. Toda la disposición miofibrilar está anclada a la membrana celular por una proteína de fijación de actina llamada **distrofina.** (En pacientes con distrofia muscular, la distrofina es defectuosa o está ausente.)

Las proteínas longitudinales del citoesqueleto incluyen dos proteínas grandes llamadas titina y nebulina. La **titina,** que se asocia a los filamentos gruesos, es una proteína de gran peso molecular que se extiende desde las líneas M hasta los discos Z. Parte de la molécula de titina pasa a través del filamento grueso; el resto de la molécula, que es elástica o en forma de resorte, se ancla al disco Z. Cuando cambia la longitud del sarcómero, también cambia la porción elástica de la molécula de titina. Esta última también ayuda a centrar los filamentos gruesos en el sarcómero. La **nebulina** se asocia a los filamentos finos. Una única molécula de nebulina se extiende de un extremo al otro del filamento fino. La nebulina sirve de «molécula rectora», estableciendo la longitud de los filamentos finos durante su ensamblaje. La **actinina a** ancla los filamentos finos al disco Z.

Túbulos transversos y retículo sarcoplásmico

Los **túbulos transversos (T)** son una extensa red de membrana celular muscular (membrana sarcolémica) que se invagina profundamente en la fibra muscular. Los túbulos T se encargan de transmitir la despolarización de los potenciales de acción que tienen lugar en la superficie de la célula muscular hacia el interior de la fibra. Los túbulos T establecen contacto con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y contienen una proteína sensible al voltaje llamada **receptor de dihidropiridina,** llamada así por el fármaco que lo inhibe (fig. 1-23).

El **retículo sarcoplásmico** es una estructura tubular interna, lugar de almacenamiento y liberación de Ca^{2+} para el acoplamiento excitación-contracción. Como se ha explicado antes, las cisternas terminales del

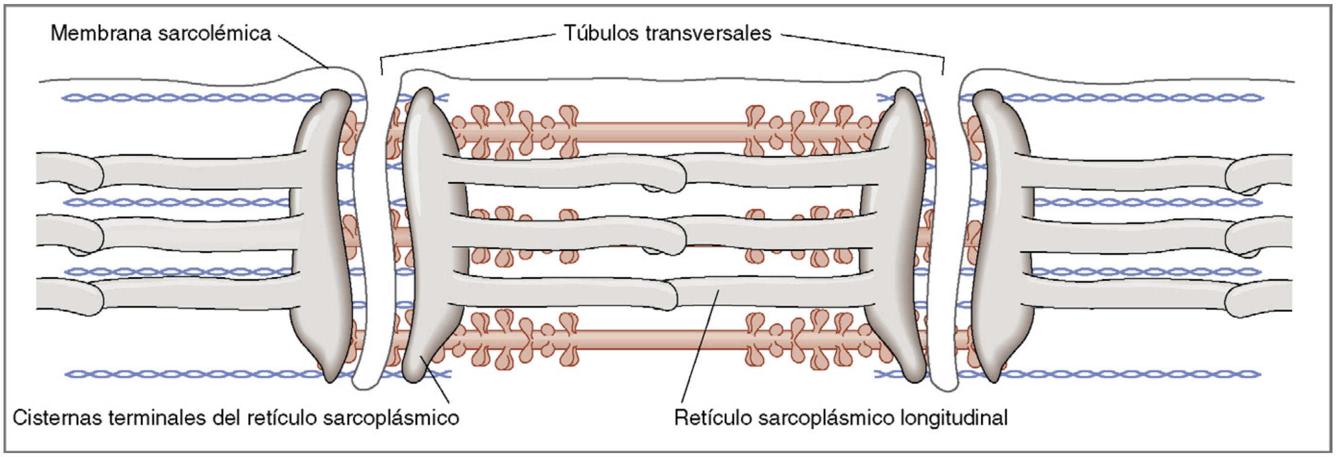

Membrana sarcolémica
Túbulos transversales
Cisternas terminales del retículo sarcoplásmico
Retículo sarcoplásmico longitudinal

Figura 1-23 Túbulos transversos y retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. Los túbulos transversos continúan en la membrana sarcolémica y se invaginan profundamente en la fibra muscular, estableciendo contacto con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico.

retículo sarcoplásmico entran en contacto con los túbulos T mediante una disposición en tríada. El retículo sarcoplásmico contiene un canal de liberación de Ca^{2+} llamado **receptor de rianodina** (llamado así por el alcaloide vegetal que abre este canal de liberación). En la sección sobre acoplamiento excitación-contracción se explica la importancia de la relación física entre los túbulos T (y su receptor de dihidropiridina) y el retículo sarcoplásmico (y su receptor de rianodina).

El Ca^{2+} se acumula en el retículo sarcoplásmico por acción de la **Ca^{2+} ATPasa (SERCA)** en la membrana del retículo sarcoplásmico. La Ca^{2+} ATPasa bombea Ca^{2+} del LIC de la fibra muscular al interior del retículo sarcoplásmico, manteniendo baja la concentración intracelular de Ca^{2+} cuando la fibra muscular está en reposo. En el interior del retículo sarcoplásmico, el Ca^{2+} se une a la **calsecuestrina,** una proteína de fijación de Ca^{2+} de baja afinidad y alta capacidad. Al unir Ca^{2+}, la calsecuestrina ayuda a mantener una concentración baja de Ca^{2+} libre dentro del retículo sarcoplásmico, reduciendo así el trabajo de la bomba Ca^{2+} ATPasa. Por tanto, puede almacenarse una gran cantidad de Ca^{2+} *unido* en el retículo sarcoplásmico, mientras que la concentración de Ca^{2+} *libre* en el retículo intrasarcoplásmico se mantiene extremadamente baja.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El mecanismo que traduce el potencial de acción muscular en producción de tensión es el acoplamiento excitación-contracción. La figura 1-24 muestra las relaciones temporales entre un potencial de acción en la fibra de músculo esquelético, el aumento posterior de la concentración intracelular de Ca^{2+} libre (que se libera del retículo sarcoplásmico) y la contracción de la fibra muscular. Estas relaciones temporales son fundamentales en cuanto a que el potencial de acción siempre *precede* al aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}, el cual siempre *precede* a la contracción.

A continuación se describen los pasos que tienen lugar en el acoplamiento excitación-contracción (el paso 6 se muestra en la fig. 1-25):

1. Los **potenciales de acción** en la membrana celular muscular se propagan a los **túbulos T** por transmisión de corrientes locales. Por tanto, los túbulos T están dispuestos de forma continua con la membrana sarcolémica y transmiten la despolarización desde la superficie al interior de la fibra muscular.

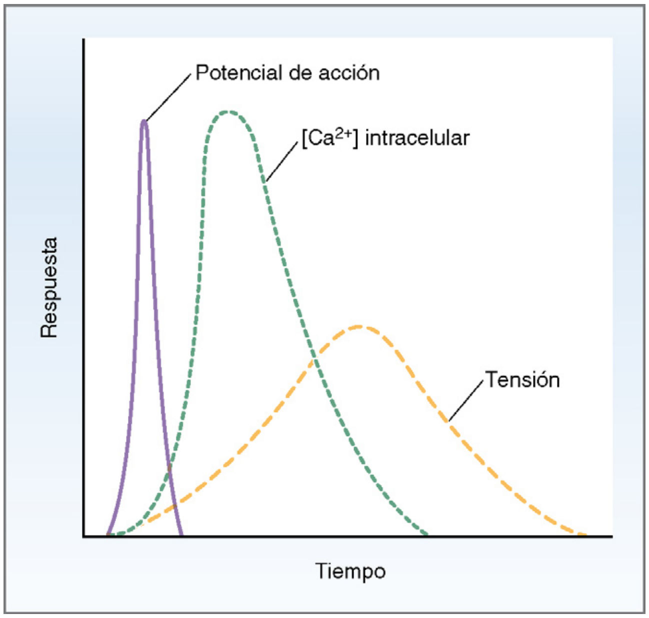


Figura 1-24 Secuencia temporal de acontecimientos en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético. El potencial de acción muscular precede al aumento de la $[Ca^{2+}]$ intracelular, que a su vez precede a la contracción.

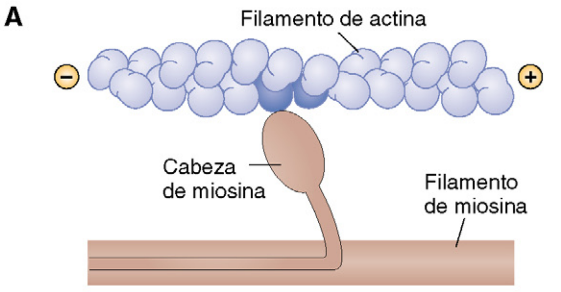
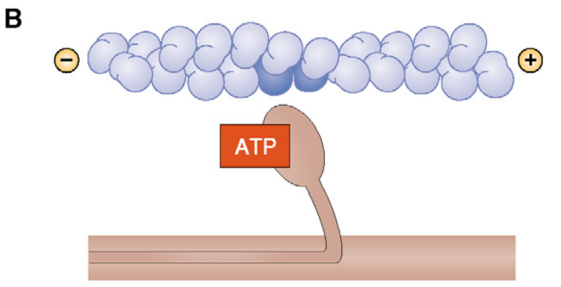
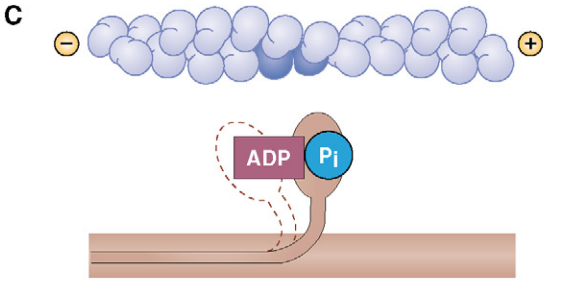
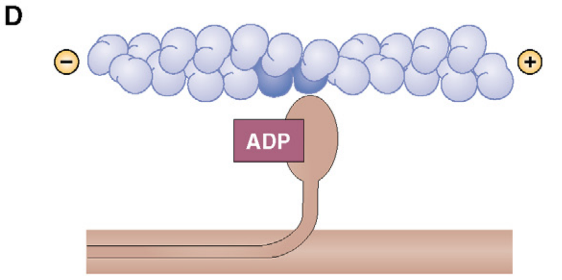
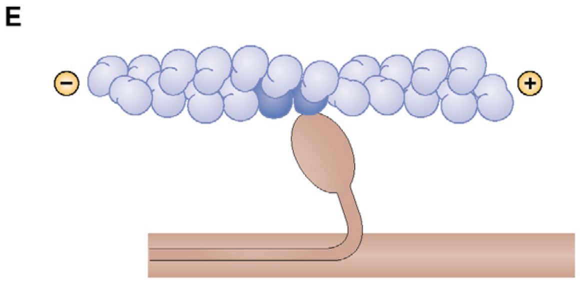
Posición de la actina y la miosina durante el ciclo de puentes cruzados	Acontecimientos	ATP/ADP
 A Filamento de actina − + Cabeza de miosina Filamento de miosina	Rigor	Sin nucleótidos unidos
	El ATP se une a la hendidura en la cabeza de miosina Cambio conformacional en la miosina Disminución de la afinidad de la miosina por la actina Liberación de miosina	ATP unido
	Se cierra la hendidura alrededor del ATP Cambio conformacional Cabeza de miosina desplazada hacia el extremo ⊕ de la actina Hidrólisis de ATP	ATP → ADP + P_i ADP + P_i unido
	La cabeza de miosina se une a un nuevo sitio en la actina Golpe de potencia = fuerza	ADP unido
	ADP liberado Rigor	Sin nucleótidos unidos

Figura 1-25 **Ciclo de puentes cruzados en el músculo esquelético.** Mecanismo por el que la miosina se desplaza hacia el extremo positivo del filamento de actina. **A-E**, véase la explicación en el texto. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

2. La **despolarización de los túbulos T** genera un cambio conformacional fundamental en su **receptor de dihidropiridina** sensible al voltaje. Este cambio abre los canales de liberación de Ca^{2+} **(receptores de rianodina)** en el retículo sarcoplásmico cercano. (Además, aunque los receptores de dihidropiridina de los túbulos T son canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje de tipo l, la entrada de Ca^{2+} en la célula a través de estos canales *no* es necesaria para el acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético.)
3. Cuando se abren estos canales de liberación de Ca^{2+}, el Ca^{2+} se libera de su depósito en el retículo sarcoplásmico al LIC de la fibra muscular, provocando un **aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}.** En reposo, la concentración intracelular de Ca^{2+} libre es inferior a 10^{-7} M. Una vez liberado del retículo sarcoplásmico, la concentración intracelular de Ca^{2+} libre aumenta hasta concentraciones de entre 10^{-7} y 10^{-6} M.
4. El **Ca^{2+} se une a la troponina C** en los filamentos finos, causando un cambio conformacional en el complejo de troponina. La troponina C puede unir hasta cuatro iones Ca^{2+} por molécula de proteína. Debido a que esta unión es cooperativa, cada molécula de Ca^{2+} unido aumenta la afinidad de la troponina C por el siguiente Ca^{2+}. Por tanto, incluso un pequeño aumento de la concentración de Ca^{2+} aumenta la probabilidad de que todos los sitios de unión estén ocupados para producir el cambio conformacional necesario en el complejo de troponina.
5. El **cambio conformacional en la troponina** desplaza a la tropomiosina (que antes bloqueaba la interacción de actina y miosina) para que pueda empezar el ciclo de puentes cruzados. Una vez apartada la tropomiosina, los sitios de unión de la miosina en la actina, que antes estaban cubiertos, quedan expuestos.
6. **Ciclo de puentes cruzados.** Con el Ca^{2+} unido a la troponina C y la tropomiosina desplazada, las cabezas de miosina ahora pueden unirse a la actina y formar los llamados **puentes cruzados.** Su formación se asocia a la hidrólisis de ATP y a la generación de fuerza. En la figura 1-25 se presenta la secuencia de acontecimientos en el ciclo de puentes cruzados. *a)* Al principio del ciclo no hay ATP unido a la miosina y ésta está estrechamente acoplada a la actina en una posición de «rigidez». En un músculo que se contrae rápidamente, este estado dura muy poco. Sin embargo, si no hay ATP, este estado es permanente (es decir, *rigor mortis*). *b)* La unión de ATP a una hendidura en el dorso de la cabeza de miosina produce un cambio conformacional en la miosina que reduce su afinidad por la actina; por tanto, la miosina se libera del sitio original de unión a la actina. *c)* La hendidura se cierra alrededor de la molécula de ATP unida, produciendo otro cambio conformacional que desplaza la miosina hacia el extremo positivo de la actina. El ATP se hidroliza en ADP y P_i, que se mantienen unidos a la miosina. *d)* La miosina se une a un nuevo sitio en la actina (hacia el extremo positivo), lo que produce el golpe de potencia *(power stroke)* que desarrolla la fuerza contráctil. Cada ciclo de puentes cruzados «desplaza» la cabeza de miosina 10 nanómetros (10^{-8} metros) a lo largo del filamento de actina. *E,* Se libera ADP y la miosina vuelve a su estado original sin ningún nucleótido unido *(A)*. El ciclo de puentes cruzados continúa, con la miosina «desplazándose» hacia el extremo positivo del filamento de actina, siempre que el Ca^{2+} esté unido a la troponina C.
7. La **relajación** tiene lugar cuando el Ca^{2+} se reacumula en el retículo sarcoplásmico por la Ca^{2+} ATPasa de la membrana del retículo sarcoplásmico **(SERCA).** Cuando disminuye la concentración intracelular de Ca^{2+} a menos de 10^{-7} M, no hay suficiente Ca^{2+} para unirse a la troponina C. Cuando se libera Ca^{2+} de la troponina C, la tropomiosina vuelve a su posición de reposo, donde bloquea el sitio de unión a la miosina en la actina. Siempre que el Ca^{2+} intracelular es bajo, no puede producirse el ciclo de puentes cruzados y el músculo se relajará.

MECANISMO DEL TÉTANOS

Un único potencial de acción da lugar a la liberación de una cantidad fija de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, que produce una única contracción. La contracción termina (se produce la relajación) cuando el retículo sarcoplásmico reacumula este Ca^{2+}. Sin embargo, si el músculo se estimula repetidamente, no hay tiempo suficiente para que el retículo sarcoplásmico reacumule Ca^{2+} y la concentración intracelular de Ca^{2+} nunca vuelve a las concentraciones bajas que se encuentran durante la relajación. En su lugar, la concentración intracelular de Ca^{2+} sigue siendo alta, dando lugar a la unión continuada de Ca^{2+} a la troponina C y al ciclo continuo de puentes cruzados. En este estado, existe una contracción sostenida llamada **tétanos** en vez de una sola contracción.

RELACIÓN LONGITUD-TENSIÓN

La relación longitud-tensión en el músculo se refiere al efecto de la longitud de la fibra muscular sobre el grado de tensión que puede desarrollar la fibra (fig. 1-26). El grado de tensión se determina para un músculo sometido a una **contracción isométrica,** en la que se permite desarrollar una tensión a una longitud prefijada (llamada **precarga**), pero sin que el músculo pueda acortarse. (Imagínese intentando levantar una barra de 300 kg. La tensión desarrollada sería grande, pero no se produciría ningún acortamiento ni movimiento muscular.) En función de una longitud prefijada (o precarga) pueden realizarse las siguientes mediciones de la tensión:

- La **tensión pasiva** es la tensión desarrollada al estirar simplemente un músculo a diferentes longitudes. (Piense en la tensión producida por una banda de

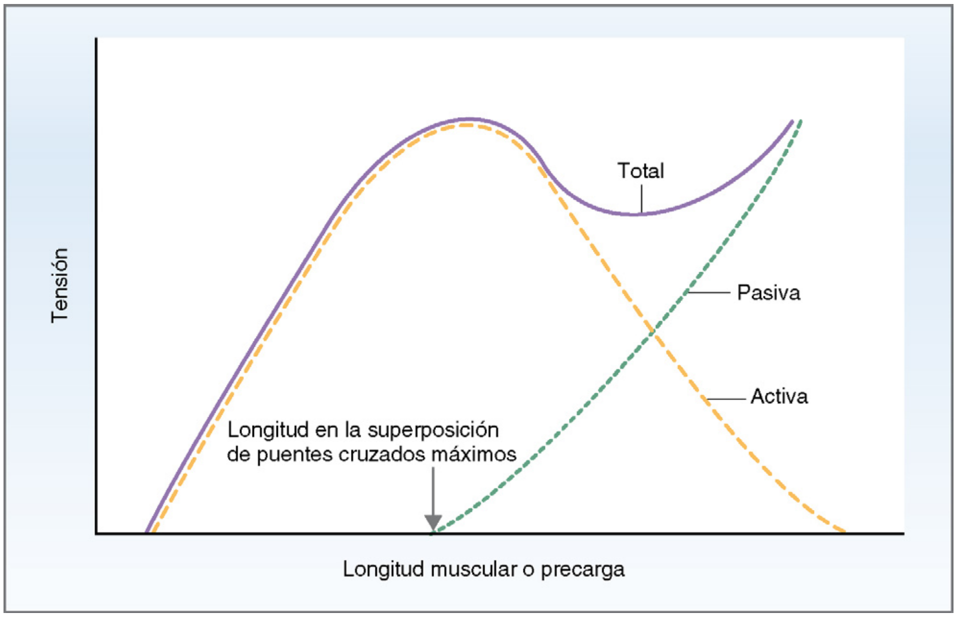


Figura 1-26 Relación longitud-tensión en el músculo esquelético. La tensión activa máxima se produce en longitudes musculares con la máxima superposición entre filamentos gruesos y finos.

goma a medida que se estira progresivamente a longitudes cada vez mayores.)

- La **tensión total** es la tensión desarrollada cuando un músculo es estimulado para contraerse a diferentes precargas. Es la suma de la tensión activa desarrollada por el ciclo de puentes cruzados en los sarcómeros y la tensión pasiva causada por el estiramiento del músculo.
- La **tensión activa** se determina restando la tensión pasiva de la tensión total. Representa la fuerza activa desarrollada durante el ciclo de puentes cruzados. La relación inusual entre tensión activa y longitud muscular es la **relación longitud-tensión** y puede explicarse por los mecanismos que participan en el ciclo de puentes cruzados (v. fig. 1-26). La *tensión activa desarrollada es proporcional al número de puentes cruzados formados.* Por tanto, la tensión activa es máxima cuando existen una superposición máxima de filamentos gruesos y finos, y puentes cruzados máximos posibles. Cuando el músculo se estira a longitudes más largas, se reduce el número de puentes cruzados posibles y la tensión activa se reduce. Asimismo, cuando la longitud muscular se reduce, los filamentos finos chocan entre sí en el centro del sarcómero, reduciendo el número de puentes cruzados posibles y la tensión activa.

RELACIÓN FUERZA-VELOCIDAD

La relación fuerza-velocidad (se muestra en la fig. 1-27) describe la velocidad de acortamiento cuando varía la fuerza contra la que se contrae el músculo, la **poscarga** (v. fig. 1-27, *izquierda*). A diferencia de la relación longitud-tensión, la relación fuerza-velocidad se determina permitiendo que el músculo se acorte. La fuerza, más que la longitud, es fija y, por tanto, se llama **contracción isotónica.** La velocidad de acortamiento refleja la **velocidad de formación de puentes cruzados.** Como es obvio, la

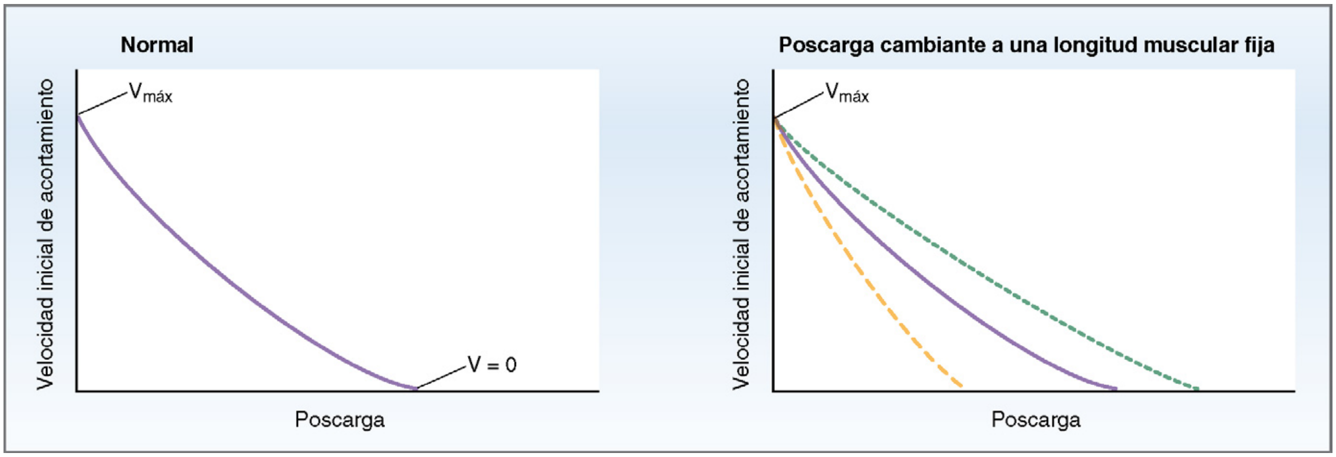


Figura 1-27 Velocidad inicial de acortamiento como función de la poscarga en el músculo esquelético.

velocidad de acortamiento será máxima ($V_{máx}$) cuando la poscarga en el músculo sea de cero. Con el aumento de la poscarga en el músculo, la velocidad disminuirá porque los puentes cruzados pueden formarse menos rápidamente contra la mayor resistencia. A medida que aumenta la poscarga a niveles incluso mayores, la velocidad de acortamiento se reduce a cero. (Imagínese lo rápidamente que puede levantar una pluma en comparación con una tonelada de ladrillos.)

El efecto de la poscarga en la velocidad de acortamiento puede ponerse de manifiesto situando el músculo a una longitud prefijada (precarga) y midiendo luego la velocidad de acortamiento a varios niveles de poscarga (v. fig. 1-27, *derecha*). Se genera una «familia» de curvas; cada una representa una precarga fijada. Las curvas siempre interseccionan en $V_{máx}$, el punto donde la poscarga es cero y la velocidad de acortamiento es máxima.

Músculo liso

El músculo liso se distingue del músculo esquelético y cardíaco en que carece de estriaciones. Éstas se crean por patrones en banda de filamentos gruesos y finos en los sarcómeros. En el músculo liso no hay estriaciones porque, aunque hay filamentos gruesos y finos, no están organizados en sarcómeros.

El músculo liso se encuentra en las paredes de los órganos huecos, como el tracto gastrointestinal, la vejiga y el útero, además de en la vasculatura, los uréteres, los bronquiolos y los músculos oculares. El músculo liso tiene una doble función: producir motilidad (p. ej., propulsar quimo por el tracto gastrointestinal u orina por el uréter) y mantener la tensión (p. ej., el músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos).

TIPOS DE MÚSCULO LISO

Los músculos lisos pueden ser unitarios o multiunitarios, según si las células están o no eléctricamente acopladas. El músculo liso unitario tiene uniones comunicantes entre las células, que permiten la rápida propagación de la actividad eléctrica por el órgano, seguido de una contracción coordinada. El músculo liso multiunitario tiene poco o ningún acoplamiento entre las células. Un tercer tipo, formado por una combinación de músculo liso unitario y multiunitario, se encuentra en el músculo liso vascular.

Músculo liso unitario

El músculo liso unitario (una unidad) se encuentra en el tracto gastrointestinal, la vejiga, el útero y el uréter. El músculo liso de estos órganos se contrae de forma coordinada porque las células están conectadas por **uniones comunicantes *(gap junctions)*.** Las uniones comunicantes son vías de resistencia baja para el flujo de corriente, lo que permite un acoplamiento eléctrico entre las células. Por ejemplo, en las células de músculo liso de la vejiga se producen potenciales de acción simultáneamente, de forma que se pueda contraer (y vaciar) todo el órgano de una vez.

El músculo liso unitario también se caracteriza por una actividad marcapasos espontánea u **ondas lentas.** La frecuencia de ondas lentas fija un patrón característico de los potenciales de acción en un órgano, que determina la frecuencia de contracciones.

Músculo liso multiunitario

El músculo liso multiunitario se encuentra en el iris, los músculos ciliares del cristalino y en el conducto deferente. Cada fibra muscular se comporta como una unidad motora separada (similar al músculo esquelético), y hay poco o ningún acoplamiento entre las células. Las células del músculo liso multiunitario están densamente inervadas por fibras posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático, y son estas inervaciones las que regulan la función.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO LISO

El mecanismo de acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso es diferente al del músculo esquelético. Cabe recordar que, en el músculo esquelético, la unión de actina y miosina se produce cuando el Ca^{2+} se une a la troponina C. Sin embargo, en el músculo liso no hay troponina. En su lugar, la interacción de actina y miosina está controlada por la unión del Ca^{2+} a otra proteína, la **calmodulina.** A su vez, el complejo Ca^{2+}-calmodulina regula la cinasa de la cadena ligera de miosina, que regula la formación de puentes cruzados.

Pasos del acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso

En la figura 1-28 se muestran los pasos que intervienen en el acoplamiento excitación-contracción, que tienen lugar como se detalla a continuación:

1. Pueden producirse **potenciales de acción** en la membrana celular del músculo liso. La despolarización del potencial de acción abre los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en la membrana sarcolémica. Con los canales de Ca^{2+} abiertos, el Ca^{2+} fluye a la célula a favor de su gradiente electroquímico. Esta entrada de Ca^{2+} desde el LEC produce un **aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}.**

2. Otros mecanismos pueden contribuir al aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}: los canales de Ca^{2+} dependientes del ligando y los canales de liberación de Ca^{2+} dependientes de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Varias hormonas y neurotransmisores pueden abrir los **canales de Ca^{2+} dependientes del ligando** en la membrana sarcolémica, lo que permite la entrada de Ca^{2+} *adicional* desde el LEC. Las hormonas y los neurotransmisores pueden abrir los **canales de liberación de**

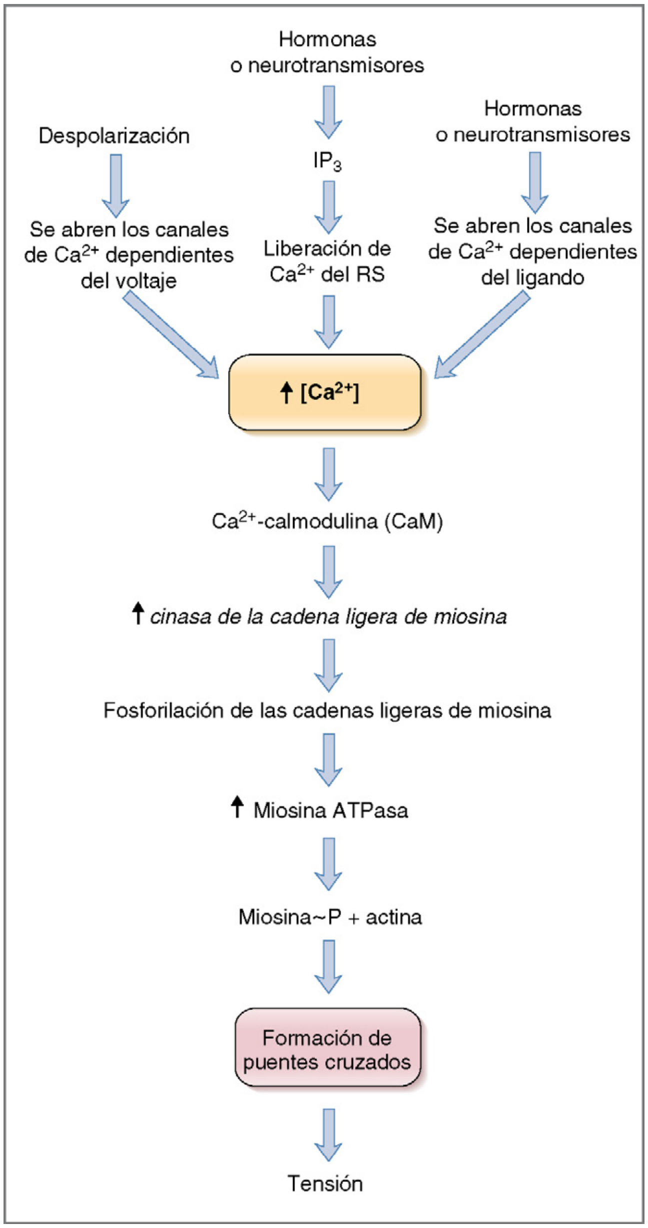

Hormonas o neurotransmisores
Despolarización
IP3
Hormonas o neurotransmisores
Se abren los canales de Ca2+ dependientes del voltaje
Liberación de Ca2+ del RS
Se abren los canales de Ca2+ dependientes del ligando
↑ [Ca2+]
Ca2+-calmodulina (CaM)
↑ cinasa de la cadena ligera de miosina
Fosforilación de las cadenas ligeras de miosina
↑ Miosina ATPasa
Miosina~P + actina
Formación de puentes cruzados
Tensión

Figura 1-28 **Secuencia de fenómenos moleculares en la contracción del músculo liso.** ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; ATPasa, adenosina trifosfatasa; CaM, calmodulina; Miosina~P, miosina fosforilada; P_i, fosfato inorgánico. IP_3, inositol 1,4,5 trifosfato; RS, retículo sarcoplásmico.

Ca^{2+} dependientes de IP_3 en la membrana del retículo sarcoplásmico. Cualquiera de estos mecanismos puede aumentar la concentración intracelular de Ca^{2+} causada por la despolarización.

3. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} provoca la unión del Ca^{2+} a la **calmodulina.** Igual que la troponina C en el músculo esquelético, la calmodulina une cuatro iones Ca^{2+} de forma cooperativa. El complejo Ca^{2+}-calmodulina se une y activa la **cinasa de la cadena ligera de miosina.**
4. Una vez activada, la cinasa de la cadena ligera de miosina **fosforila la cadena ligera de la miosina.** Una vez fosforilada la cadena ligera de la miosina, se altera la conformación de la cabeza de miosina, aumentando enormemente la actividad de su ATPasa. (En cambio, la actividad de la miosina ATPasa del músculo esquelético siempre es elevada.) El aumento de la actividad de la miosina ATPasa permite la unión de la miosina a la actina, iniciando por tanto el ciclo de puentes cruzados y la creación de tensión. El grado de tensión es proporcional a la concentración intracelular de Ca^{2+}.
5. Además de los efectos sobre la miosina descritos anteriormente, el complejo Ca^{2+}-calmodulina también tiene efectos sobre dos proteínas de los filamentos finos, la **calponina** y el **caldesmón.** En concentraciones bajas de Ca^{2+} intracelular, la calponina y el caldesmón unen actina, inhibiendo la miosina ATPasa y evitando la interacción de actina y miosina. Cuando aumenta el Ca^{2+} intracelular, el complejo Ca^{2+}-calmodulina produce la fosforilación de calponina y caldesmón, liberando su inhibición de la miosina ATPasa y facilitando la formación de puentes cruzados entre actina y miosina.
6. La **relajación** del músculo liso se produce cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} cae por debajo del nivel necesario para formar complejos Ca^{2+}-calmodulina. La caída de la concentración intracelular de Ca^{2+} puede producirse por varios mecanismos, como: hiperpolarización (se cierran los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje); inhibición directa de los canales de Ca^{2+} por ligandos, como AMP cíclico y GMP cíclico; inhibición de la producción de IP_3 y descenso de la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, y aumento de la actividad de la Ca^{2+} ATPasa en el retículo sarcoplásmico. Además, la relajación del músculo liso puede comportar la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, que desfosforila la cadena ligera de la miosina, inhibiendo la miosina ATPasa.

Mecanismos que aumentan la concentración intracelular de Ca^{2+} en el músculo liso

Durante el potencial de acción en el músculo liso, el Ca^{2+} entra en la célula desde el LEC a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del sarcolema, que se abren por despolarización. Como ya se ha comentado, ésta es la *única* fuente de Ca^{2+} para la contracción. El Ca^{2+} también puede entrar en la célula a través de canales dependientes del ligando en la membrana sarcolémica o puede liberarse del retículo sarcoplásmico por mecanismos dependientes de IP_3 (fig. 1-29). (Por el contrario, cabe recordar que en el músculo esquelético, el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} se debe exclusivamente a la liberación inducida por la despolarización del retículo sarcoplásmico, es decir, el Ca^{2+} no entra en la célula desde el LEC.) A continuación se describen los tres mecanismos que intervienen en la entrada de Ca^{2+} en el músculo liso:

- Los **canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje** son canales de Ca^{2+} sarcolémicos que se abren cuando se despolariza el potencial de membrana celular.

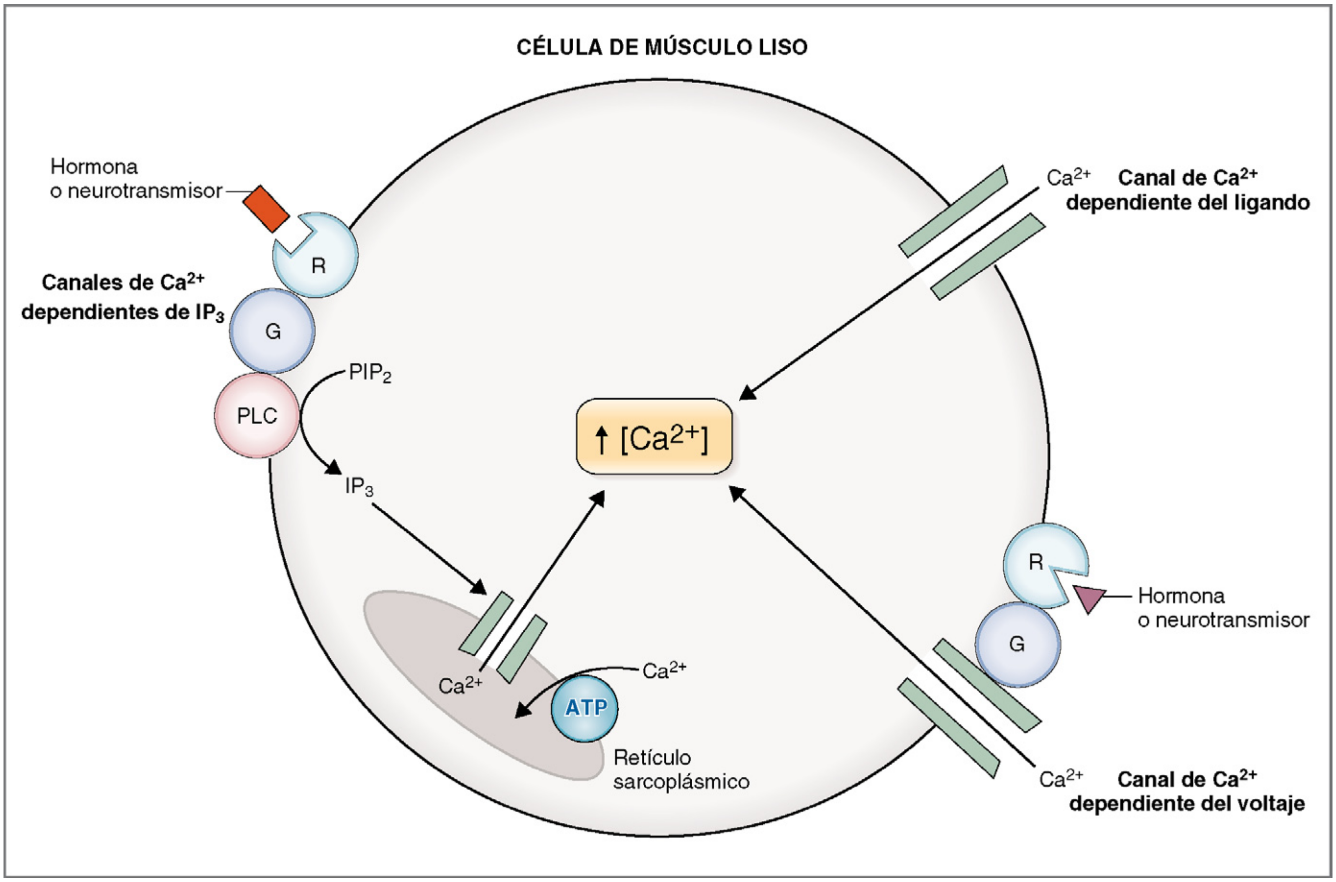

CÉLULA DE MÚSCULO LISO
Hormona o neurotransmisor
R
Canales de Ca^{2+} dependientes de IP_3
G
PLC
PIP_2
IP_3
↑ [Ca^{2+}]
Ca^{2+}
Ca^{2+}
ATP
Retículo sarcoplásmico
Ca^{2+} Canal de Ca^{2+} dependiente del ligando
R
G
Hormona o neurotransmisor
Ca^{2+} Canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje

Figura 1-29 **Mecanismos para aumentar la [Ca^{2+}] intracelular en el músculo liso.** ATP, trifosfato de adenosina; G, proteína de fijación de GTP (proteína G); IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-difosfato; PLC, fosfolipasa C; R, receptor para hormona o neurotransmisor.

Por tanto, los potenciales de acción en la membrana celular del músculo liso provocan la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, permitiendo el flujo de Ca^{2+} a la célula a favor de su gradiente electroquímico.

- Los **canales de Ca^{2+} dependientes del ligando** también se encuentran en la membrana sarcolémica. No están regulados por cambios en el potencial de membrana, sino por fenómenos mediados por los receptores. Varias hormonas y neurotransmisores interaccionan con receptores específicos en la membrana sarcolémica, que se acoplan a través de una proteína de fijación de GTP (proteína G) a los canales de Ca^{2+}. Cuando el canal está abierto, el Ca^{2+} fluye a la célula a favor de su gradiente electroquímico. (V. los capítulos 2 y 9 para una explicación detallada de las proteínas G.)
- Los **canales de Ca^{2+} dependientes de IP_3 del retículo sarcoplásmico** también son abiertos por hormonas y neurotransmisores. El proceso se inicia en la membrana celular, pero la fuente de Ca^{2+} es el retículo sarcoplásmico, y no el LEC. Las hormonas o los neurotransmisores interaccionan con receptores específicos en la membrana sarcolémica (p. ej., noradrenalina con receptores α_1). A través de una proteína G, estos receptores se acoplan a la fosfolipasa C (PLC). La **fosfolipasa C** cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2) a IP_3 y diacilglicerol (DAG). A continuación, el **IP_3** se difunde al retículo sarcoplásmico, donde abre los canales de liberación de Ca^{2+} (de forma similar al mecanismo del receptor de rianodina en el músculo esquelético). Cuando estos canales de Ca^{2+} se abren, el Ca^{2+} fluye desde su lugar de depósito en el retículo sarcoplásmico hacia el LIC. (V. el capítulo 9 para una explicación de la acción hormonal mediada por IP_3.)

Cambios independientes del Ca^{2+} en la contracción del músculo liso

Además de los mecanismos contráctiles del músculo liso que dependen de cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+}, el grado de contracción también puede estar regulado por mecanismos independientes del Ca^{2+}. Por ejemplo, si hay una concentración constante de Ca^{2+} intracelular, si existe una activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, se formarán más puentes cruzados y se producirá más tensión **(sensibilización al Ca^{2+})**; por el contrario, si existe una activación de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, se formarán menos puentes cruzados y se producirá menos tensión **(desensibilización al Ca^{2+})**.

Resumen

- El agua es un componente principal del cuerpo que se distribuye entre dos grandes compartimentos: el LIC y el LEC. El LEC se distribuye, además, entre el plasma y el líquido intersticial. Las proteínas de transporte en las membranas celulares crean y mantienen las diferencias de composición entre el LIC y el LEC.
- El transporte puede ser pasivo o activo. Si el transporte tiene lugar a favor de un gradiente electroquímico, es pasivo y no consume energía. Si se produce en contra de un gradiente electroquímico, es activo. La energía para el transporte activo puede ser primaria (con ATP) o secundaria (con energía del gradiente de Na^+). La ósmosis se produce cuando un soluto impermeable crea una diferencia de presión osmótica a través de una membrana, que impulsa el flujo de agua.
- Los canales iónicos proporcionan vías para el movimiento de solutos cargados a través de las membranas celulares. La conductancia de los canales iónicos está controlada por compuertas, que están reguladas por el voltaje o por ligandos. La difusión de un ion permeable a favor de un gradiente de concentración crea un potencial de difusión que, en equilibrio electroquímico, se calcula con la ecuación de Nernst. Cuando varios iones son permeables, cada uno intenta dirigir la membrana hacia su potencial de equilibrio. Los iones con las permeabilidades más altas son los que más contribuyen al potencial de membrana en reposo.
- Los potenciales de acción en el nervio y el músculo consisten en una despolarización rápida (fase de ascenso), seguida de la repolarización causada por la apertura y el cierre de los canales iónicos. Los potenciales de acción se propagan por fibras nerviosas y musculares por transmisión de corrientes locales, y la velocidad de conducción depende de las propiedades de cable del tejido. La velocidad de conducción aumenta por un incremento del tamaño de las fibras y por la mielinización.
- Las sinapsis entre las células pueden ser eléctricas o, más habitualmente, químicas. El prototipo de sinapsis química es la unión neuromuscular, que utiliza ACh como neurotransmisor. La ACh se libera de los terminales nerviosos presinápticos y se difunde a través de la sinapsis para causar la despolarización de la placa motora terminal. Los neurotransmisores en otras sinapsis pueden ser excitadores (causan una despolarización) o inhibidores (causan una hiperpolarización).
- En el músculo, los potenciales de acción preceden a la contracción. El conjunto de mecanismos que traducen el potencial de acción en contracción se denomina acoplamiento excitación-contracción. El Ca^{2+} tiene un papel fundamental en el acoplamiento tanto en el músculo esquelético como en el liso.
- En el músculo esquelético, el potencial de acción es llevado al interior celular por los túbulos T, donde la despolarización libera Ca^{2+} de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico cercano. Posteriormente, el Ca^{2+} se une a la troponina C en los filamentos finos, causando un cambio conformacional que suprime la inhibición de los sitios de unión de miosina. Cuando se unen actina y miosina, se inicia el ciclo de puentes cruzados, produciendo tensión.
- En el músculo liso, el Ca^{2+} entra en la célula durante el potencial de acción a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. A continuación el Ca^{2+} se une a la calmodulina, y el complejo Ca^{2+}-calmodulina activa la cinasa de la cadena ligera de miosina, que fosforila la miosina. La miosina P puede unirse a la actina, formar puentes cruzados y generar tensión. Otras fuentes de Ca^{2+} intracelular en el músculo liso son los canales de Ca^{2+} dependientes del ligando en la membrana sarcolémica y los canales de Ca^{2+} dependientes de IP_3 en la membrana del retículo sarcoplásmico.

Autoevaluación

Responda a cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta vaya seguida de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *La solución A contiene 100 mM de NaCl, la solución B contiene 10 mM de NaCl y la membrana que las separa es permeable al Cl^- pero no al Na^+. ¿Cuál es la orientación de la diferencia de potencial que se creará a través de la membrana?*

2 *La osmolaridad de una solución de 50 mmol/l de $CaCl_2$ está lo más cerca posible de la osmolaridad de ¿cuál de los siguientes: 50 mmol/l de NaCl; 100 mmol/l de urea; 150 mmol/l de NaCl o 150 mmol/l de urea?*

3 *¿Cómo cambia la concentración intracelular de Na^+ después de la inhibición de la Na^+-K^+ ATPasa?*

4 *¿Qué fase del potencial de acción nervioso se encarga de la propagación del potencial de acción a sitios circundantes?*

5 *¿Qué cantidad de cuantos de acetilcolina (ACh) se necesitan para despolarizar la placa motora terminal de −80 a −70 mV si un potencial miniatura de placa terminal (PMPT) es de 0,4 mV?*

6 *Un hombre se ha intoxicado con curare. ¿Cuál de las siguientes sustancias empeoraría su estado: neostigmina, nicotina, toxina botulínica, ACh?*

7 *Ponga estos acontecimientos en el orden cronológico correcto: potencial de placa terminal (PPT); potencial de acción en fibra muscular; liberación de ACh en el terminal presináptico; PMPT; apertura de canales iónicos dependientes del ligando; apertura de canales de* Ca^{2+} *en el terminal presináptico; unión de ACh a receptores nicotínicos; potencial de acción en fibra nerviosa.*

8 *En el músculo esquelético, a longitudes musculares inferiores a la longitud que genera una tensión activa máxima, ¿es la tensión activa mayor, menor o aproximadamente igual a la tensión total?*

9 *¿Cuál de los siguientes neurotransmisores sería inactivado por las peptidasas: ACh, sustancia P, dopamina, glutamato, GABA, histamina, vasopresina, óxido nítrico (NO)?*

10 *La solución A contiene 10 mmol/l de glucosa y la solución B, 1 mmol/l de glucosa. Si se duplica la concentración de glucosa en ambas soluciones, ¿en cuánto cambiará el flujo de glucosa entre ellas (p. ej., a la mitad, no cambiará, doble, triple, cuádruple)?*

11 *¿Las neuronas adrenérgicas sintetizan: noradrenalina, adrenalina, ACh, dopamina, L-dopa, serotonina?*

12 *¿Cuál sería el efecto sobre la velocidad de conducción de: aumentar el diámetro del nervio; aumentar la resistencia interna* (R_i)*; aumentar la resistencia de membrana* (R_m)*; reducir la capacitancia de membrana* (C_m)*; reducir la constante de longitud; aumentar la constante de tiempo?*

13 *¿Cómo altera la hiperpotasemia el potencial de membrana en reposo (despolariza, hiperpolariza o no tiene efecto) y por qué esto causa debilidad muscular?*

14 *¿Durante cuál de los siguientes pasos en la formación de puentes cruzados en el músculo esquelético está el ATP unido a la miosina: rigor; cambio conformacional en la miosina que reduce su afinidad por la actina; golpe de potencia?*

15 *¿Cuál de las siguientes clases de fármacos están contraindicados en un paciente con miastenia grave: antagonista del receptor nicotínico; inhibidor de la recaptación de colina; inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE); inhibidor de la liberación de ACh?*

16 *La solución A contiene 100 mmol/l de glucosa y la B, 50 mmol/l de NaCl. Suponer que* g_{NaCl} *es de 2,0,* $\sigma_{glucosa}$ *es de 0,5 y* σ_{NaCl} *es de 0,8. Si una membrana semipermeable separa las dos soluciones, ¿cuál es la dirección del flujo de agua a través de la membrana?*

LECTURAS RECOMENDADAS

Berne RM, Levy MN: Physiology, 5.th ed., St Louis, Mosby, 2004, section 1.

Gamble JL: Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1958.

Hille B: Ionic Channels of Excitable Membranes. Sunderland, Mass, Sindauer Associates, 1984.

Hodgkin AL, Huxley AF: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117:500–544, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH: Principles of Neural Science, 4.th ed., New York, Elsevier, 2000.

Katz B: Nerve, Muscle, and Synapse. New York, McGraw-Hill, 1966.

Katz B, Miledi R: The release of acetylcholine from nerve endings by graded electrical pulses. Proc Royal Soc. London 167:23–38, 1967.

Singer SJ, Nicolson GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 175:720–731, 1972.

2

Sistema nervioso autónomo

Organización y características generales del sistema nervioso autónomo, 45
Receptores autónomos, 56
Resumen, 62
Autoevaluación, 63

El sistema nervioso motor (eferente) se compone del sistema nervioso somático y del sistema nervioso autónomo. Ambos sistemas se diferencian en diversos aspectos, pero, principalmente, por los tipos de órganos efectores a los que inervan y los tipos de funciones que controlan.

El **sistema nervioso somático** es un sistema motor **voluntario** bajo control consciente. Cada una de sus vías consta de una motoneurona y de las fibras de músculo esquelético a las que inerva. El cuerpo celular de la motoneurona se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), bien en el tronco encefálico o en la médula espinal, y su axón forma sinapsis directamente en el músculo esquelético, el órgano efector. El neurotransmisor acetilcolina (ACh) se libera en los terminales presinápticos de las motoneuronas y activa los receptores nicotínicos localizados en las placas motoras terminales del músculo esquelético. Un potencial de acción en la motoneurona causa un potencial de acción en la fibra muscular, que provoca la contracción muscular (v. cap. 1 para una descripción completa del sistema nervioso somático).

El **sistema nervioso autónomo** es un sistema **involuntario** que controla y modula las funciones principalmente de los órganos viscerales. Cada vía del sistema nervioso autónomo consta de dos neuronas: una neurona preganglionar y una neurona posganglionar. El cuerpo celular de cada neurona preganglionar se encuentra en el SNC. Los axones de estas neuronas preganglionares forman sinapsis en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares en uno de varios ganglios autónomos localizados fuera del SNC. Los axones de las neuronas posganglionares discurren después a la periferia, donde forman sinapsis en órganos efectores viscerales como el corazón, los bronquiolos, el músculo liso vascular, el tracto gastrointestinal, la vejiga y los genitales. Todas las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo liberan ACh. Las neuronas posganglionares liberan ACh, noradrenalina o, en algunos casos, neuropéptidos.

Organización y características generales del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo está formado por dos partes principales: simpática y parasimpática, que con frecuencia se complementan entre sí en la regulación de la función de los sistemas orgánicos. El sistema nervioso entérico, una tercera división del sistema nervioso autónomo, se encuentra en los plexos del tracto gastrointestinal (v. cap. 8 para la explicación del sistema nervioso entérico).

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La organización del sistema nervioso autónomo se detalla en la figura 2-1 y en su complemento, la tabla 2-1. Incluyen las divisiones simpática y parasimpática y, a efectos de comparación, también el sistema nervioso somático.

TERMINOLOGÍA

Los términos simpático y parasimpático son exclusivamente términos *anatómicos* y hacen referencia al origen *anatómico* de las neuronas preganglionares en el SNC (v. tabla 2-1). Las neuronas preganglionares de la **división simpática** se originan en la médula espinal toracolumbar. Las neuronas preganglionares de la **división parasimpática** se originan en el tronco encefálico y en la médula espinal sacra.

Los términos adrenérgico y colinérgico se utilizan para describir las neuronas de *cualquiera* de las divisiones, según el neurotransmisor que sintetizan y liberan. Las neuronas **adrenérgicas** liberan **noradrenalina**; los receptores de noradrenalina en los órganos efectores se llaman **receptores adrenérgicos**. Éstos pueden ser activados por la noradrenalina, liberada por las neuronas adrenérgicas, o por la adrenalina, segregada a la circulación por la médula suprarrenal. Las neuronas **colinérgicas** liberan **ACh**; los receptores de ACh se llaman **receptores colinérgicos**. (Un tercer término es **no adrenérgico, no colinérgico**, que describe *algunas* neuronas parasimpáticas posganglionares del tracto gastrointestinal que liberan péptidos [p. ej., sustancia P] u otras sustancias [p. ej., óxido nítrico] como neurotransmisor en vez de ACh.)

En resumen, ya sea localizadas en la división simpática o en la parasimpática, todas las neuronas preganglionares liberan ACh y, por tanto, se llaman colinérgicas. Las neuronas posganglionares pueden ser adrenérgicas (liberan noradrenalina) o colinérgicas (liberan ACh). La mayoría de las neuronas parasimpáticas posganglionares son colinérgicas; las neuronas simpáticas posganglionares pueden ser adrenérgicas o colinérgicas.

UNIONES NEUROEFECTORAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las uniones entre las neuronas autónomas posganglionares y sus efectores (tejidos diana), las **uniones neuroefectoras**, son parecidas a las uniones neuromusculares del

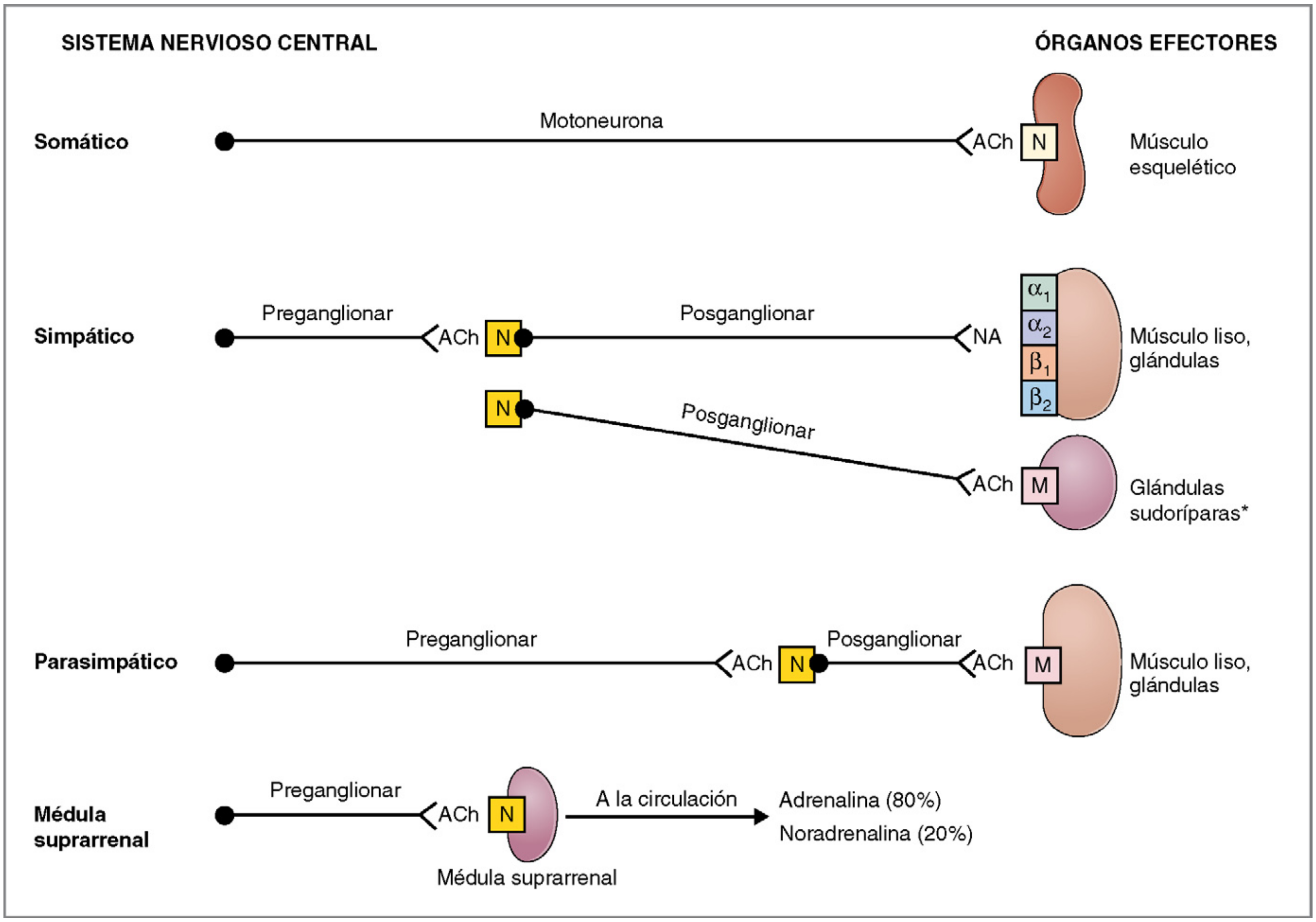

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
ÓRGANOS EFECTORES
Somático
Motoneurona
ACh
N
Músculo esquelético
Simpático
Preganglionar
ACh
N
Posganglionar
NA
α_1
α_2
β_1
β_2
Músculo liso, glándulas
N
Posganglionar
ACh
M
Glándulas sudoríparas*
Parasimpático
Preganglionar
ACh
N
Posganglionar
ACh
M
Músculo liso, glándulas
Médula suprarrenal
Preganglionar
ACh
N
Médula suprarrenal
A la circulación
Adrenalina (80%)
Noradrenalina (20%)

Figura 2-1 **Organización del sistema nervioso autónomo.** Se incluye el sistema nervioso somático a efectos de comparación. ACh, acetilcolina; M, receptor muscarínico; N, receptor nicotínico; NA, noradrenalina. *Las glándulas sudoríparas tienen inervación simpática colinérgica.

Tabla 2-1 Organización del sistema nervioso autónomo

Características	División simpática	División parasimpática	Sistema nervioso somático*
Origen de neuronas preganglionares	Segmentos toracolumbares (T1-L3) de la médula espinal	Núcleos de III, VII, IX y X PC; segmentos craneosacros (S2-S4) de la médula espinal	—
Localización de ganglios autónomos	Paravertebral y prevertebral	En o cerca de órganos efectores	—
Longitud de axones preganglionares	Corta	Larga	—
Longitud de axones posganglionares	Larga	Corta	—
Órganos efectores	Músculo liso, músculo cardíaco, glándulas	Músculo liso, músculo cardíaco, glándulas	Músculo esquelético
Uniones neuroefectoras	Difusas, ramificación, receptores no concentrados en una región	Difusas, ramificación, receptores no concentrados en una región	Diferenciadas, organizadas; receptores de ACh localizados en la placa motora terminal
Neurotransmisor y tipo de receptor en el ganglio	ACh/receptor nicotínico	ACh/receptor nicotínico	—
Neurotransmisor en órganos efectores	Noradrenalina (excepto glándulas sudoríparas)	ACh	ACh
Tipos de receptor en órganos efectores	α_1, α_2, β_1, β_2	Muscarínico	Nicotínico

ACh, acetilcolina; PC, par craneal.
*Se incluye el sistema nervioso somático para comparar.

sistema nervioso somático. Sin embargo, existen varias diferencias estructurales y funcionales con la unión neuromuscular. (1) La unión neuromuscular (v. cap. 1) tiene una disposición aislada, en la que el «efector», una fibra de músculo esquelético, está inervado por una única motoneurona. En cambio, en el sistema nervioso autónomo, las neuronas posganglionares que inervan los tejidos diana forman redes ramificadas y **difusas**. Estas ramas están cubiertas por ensanchamientos o **varicosidades**, que son los lugares de síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores. Por tanto, las varicosidades son similares a los terminales nerviosos presinápticos de la unión neuromuscular. (2) Existe una superposición de las redes ramificadas de diferentes neuronas posganglionares, de forma que los tejidos diana pueden estar inervados por muchas neuronas posganglionares. (3) En el sistema nervioso autónomo, los receptores postsinápticos están ampliamente distribuidos en los tejidos diana y no hay ninguna región especializada de receptores similar a la placa motora terminal del músculo esquelético.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La función general del sistema nervioso simpático es **movilizar el organismo para soportar actividad**. En extremo, si una persona está expuesta a una situación estresante, el sistema nervioso simpático se activa con una respuesta conocida como de «lucha o huida», que incluye el aumento de la presión arterial, del flujo sanguíneo a los músculos activos, del índice metabólico y de la concentración sanguínea de glucosa, así como de la actividad mental y de la alerta. Aunque esta respuesta, sólo se pone en marcha de forma excepcional, el sistema nervioso simpático funciona continuamente para modular numerosos sistemas orgánicos, como el corazón, los vasos sanguíneos, el tracto gastrointestinal, los bronquios y las glándulas sudoríparas.

La figura 2-2 muestra la organización del sistema nervioso simpático en relación con la médula espinal, los ganglios simpáticos y los órganos efectores en la periferia. Las neuronas simpáticas preganglionares se originan en los núcleos de la médula espinal toracolumbar, salen de la médula espinal a través de raíces motoras ventrales y columnas blancas y se proyectan a los ganglios paravertebrales de la cadena simpática o a una serie de ganglios prevertebrales. Por tanto, una categoría de neurona preganglionar hace sinapsis en neuronas posganglionares en la **cadena simpática**. Estas sinapsis pueden producirse en ganglios del mismo nivel segmentario de la cadena. O bien, las fibras preganglionares pueden girar en dirección craneal o caudal e inervar ganglios a niveles superiores o

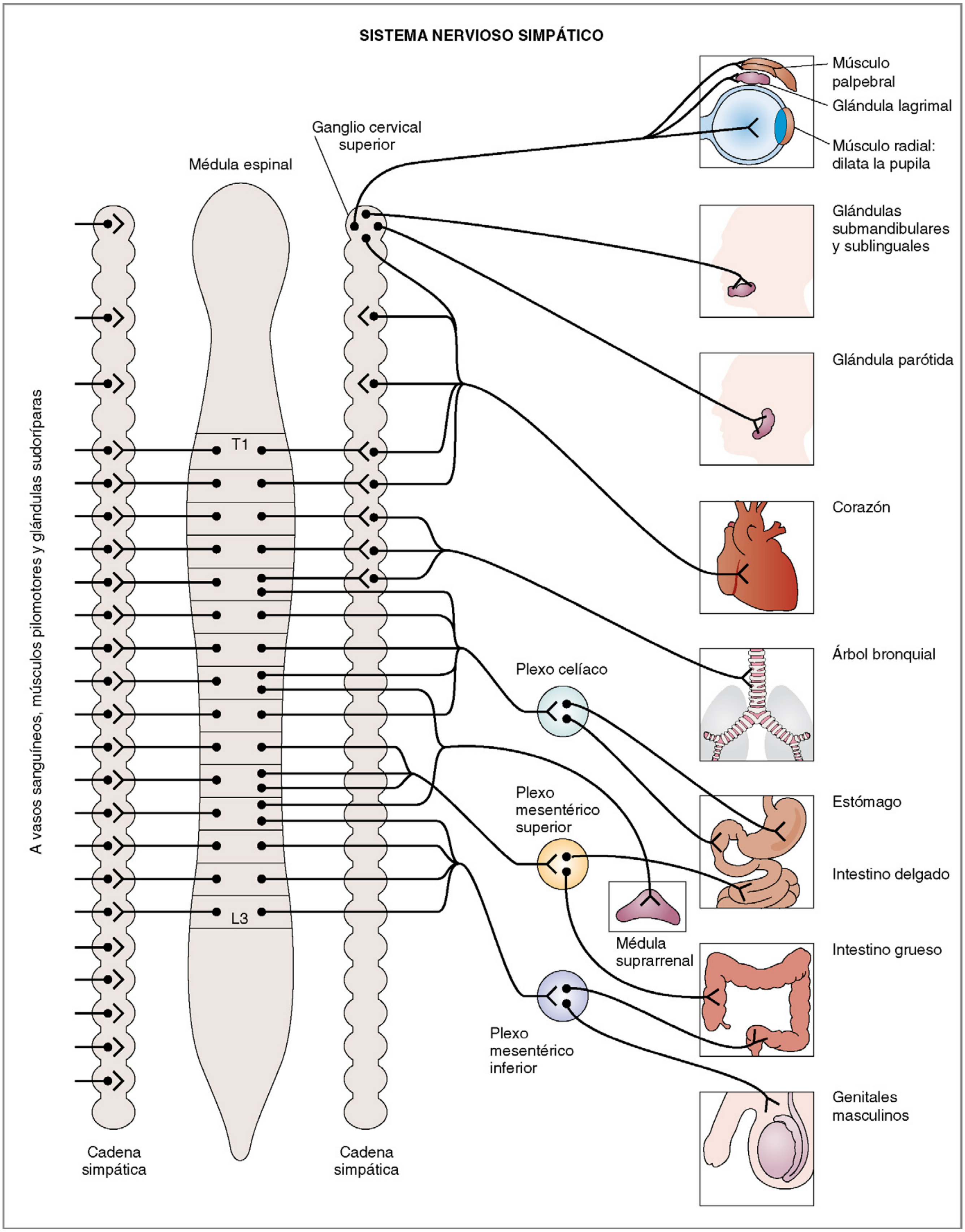

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO
Ganglio cervical superior
Médula espinal
A vasos sanguíneos, músculos pilomotores y glándulas sudoríparas
T1
L3
Cadena simpática
Cadena simpática
Músculo palpebral
Glándula lagrimal
Músculo radial: dilata la pupila
Glándulas submandibulares y sublinguales
Glándula parótida
Corazón
Árbol bronquial
Plexo celíaco
Estómago
Intestino delgado
Plexo mesentérico superior
Médula suprarrenal
Intestino grueso
Plexo mesentérico inferior
Genitales masculinos

Figura 2-2 **Inervación del sistema nervioso simpático.** Las neuronas preganglionares se originan en los segmentos toracolumbares de la médula espinal (T1-L3).

inferiores de la cadena, permitiendo sinapsis en múltiples ganglios (compatibles con la difusión de las funciones simpáticas). La otra categoría de neurona preganglionar pasa a través de la cadena simpática sin formar sinapsis y continúa para formar sinapsis en un **ganglio prevertebral** (celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior) que inerva órganos viscerales, glándulas y el sistema nervioso entérico del tracto gastrointestinal. En el ganglio, las neuronas preganglionares forman sinapsis en las neuronas posganglionares, que discurren a la periferia e inervan los órganos efectores.

Las características del sistema nervioso simpático explicadas en los siguientes apartados se enumeran en la tabla 2-1 y se ilustran en la figura 2-2.

Origen de las neuronas preganglionares

Las neuronas preganglionares de la división simpática se originan en núcleos de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal, en concreto del primer segmento torácico al tercer segmento lumbar (T1-L3). Por tanto, la división simpática se conoce como **toracolumbar**.

En general, el origen de las neuronas preganglionares en la médula espinal coincide anatómicamente con la proyección a la periferia. Por tanto, las vías simpáticas a los órganos del tórax (p. ej., corazón) tienen neuronas preganglionares que se originan en la médula espinal *torácica superior*. Las vías simpáticas a los órganos pélvicos (p. ej., colon, genitales) tienen neuronas preganglionares que se originan en la médula espinal *lumbar*. Los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas termorreguladoras y los músculos pilomotores de la piel tienen neuronas preganglionares que forman sinapsis en múltiples neuronas posganglionares por encima y debajo de la cadena simpática, lo que refleja su extensa distribución por el cuerpo.

Localización de los ganglios autónomos

Los ganglios del sistema nervioso simpático se localizan **cerca de la médula espinal**, en los ganglios paravertebrales (conocidos como cadena simpática) o en los ganglios prevertebrales. De nuevo, la anatomía es lógica. El ganglio cervical superior se proyecta a los órganos de la cabeza, como los ojos y las glándulas salivales. El ganglio celíaco se proyecta al estómago y al intestino delgado. El ganglio mesentérico superior se proyecta al intestino delgado y grueso, y el ganglio mesentérico inferior se proyecta al intestino grueso inferior, el ano, la vejiga y los genitales.

La médula suprarrenal consiste simplemente en un ganglio simpático especializado cuyas neuronas preganglionares se originan en la médula espinal torácica (T5-T9), pasan a través de la cadena simpática y el ganglio celíaco sin formar sinapsis y se desplazan por el nervio esplácnico mayor hasta la glándula suprarrenal.

Longitud de los axones preganglionares y posganglionares

Dado que los ganglios simpáticos se encuentran *cerca* de la médula espinal, los axones nerviosos preganglionares son cortos y los axones nerviosos posganglionares son largos (para poder llegar a los órganos efectores periféricos).

Neurotransmisores y tipos de receptores

Las **neuronas preganglionares** de la división simpática siempre son **colinérgicas**. Liberan ACh, que interacciona con los receptores nicotínicos en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares. Las **neuronas posganglionares** de la división simpática son adrenérgicas en todos los órganos efectores, *excepto* en las glándulas sudoríparas termorreguladoras (donde son colinérgicas). Los órganos efectores que están inervados por neuronas adrenérgicas simpáticas tienen uno o más de los siguientes tipos de receptores adrenérgicos: α_1, α_2, β_1 o β_2. Las glándulas sudoríparas termorreguladoras inervadas por las neuronas colinérgicas simpáticas tienen receptores colinérgicos muscarínicos.

Varicosidades adrenérgicas simpáticas

Como se ha descrito antes, los **nervios adrenérgicos simpáticos posganglionares** liberan sus neurotransmisores a partir de las varicosidades en los tejidos diana (p. ej., músculo liso vascular). Las **varicosidades** adrenérgicas simpáticas contienen el neurotransmisor clásico (noradrenalina) y neurotransmisores no clásicos (ATP y neuropéptido Y). El neurotransmisor clásico, la **noradrenalina**, se sintetiza a partir de la tirosina en las varicosidades (v. fig. 1-18) y se almacena en **vesículas *pequeñas* de núcleo denso**, preparadas para la liberación; estas pequeñas vesículas de núcleo denso también contienen dopamina β-hidroxilasa, que cataliza la conversión de dopamina en noradrenalina (el paso final de la vía sintética) y **ATP**. Se dice que el ATP está «colocalizado» con la noradrenalina. Un grupo separado de **vesículas *grandes* de núcleo denso** contienen **neuropéptido Y**.

Cuando se estimulan las neuronas adrenérgicas simpáticas posganglionares, se liberan noradrenalina y ATP de las vesículas pequeñas de núcleo denso. La noradrenalina y el ATP actúan como neurotransmisores en la unión neuroefectora, uniéndose a/y activando sus receptores respectivos en el tejido diana (p. ej., músculo liso vascular). En realidad, primero actúa el ATP, uniéndose a los receptores purinérgicos en el tejido diana y causando un efecto fisiológico (p. ej., contracción del músculo liso vascular). La acción de la noradrenalina sigue al ATP; la noradrenalina se une a sus receptores en el tejido diana (p. ej., receptores α_1-adrenérgicos en el músculo liso vascular) y provoca una segunda contracción, más prolongada. Por último, con una estimulación más intensa o de frecuencia más alta, las vesículas grandes de núcleo denso liberan neuropéptido Y, que se une a sus receptores en el tejido diana, provocando una tercera fase de contracción, más lenta.

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal es un ganglio especializado de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Los cuerpos celulares de sus neuronas preganglionares se encuentran en la médula espinal torácica. Los axones de estas neuronas preganglionares discurren por el nervio esplácnico mayor hacia la médula suprarrenal, donde forman sinapsis en las **células cromafines** y liberan ACh, que activa los receptores nicotínicos. Cuando se activan, las células cromafines de la médula suprarrenal segregan catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) a la circulación general. A diferencia de las neuronas simpáticas posganglionares, que sólo liberan noradrenalina, la médula suprarrenal segrega principalmente **adrenalina** (80%) y una pequeña cantidad de **noradrenalina** (20%). La razón de esta diferencia es la presencia de **feniletanolamina-*N*-metiltransferasa** (PNMT) en la médula suprarrenal, pero no en las neuronas adrenérgicas simpáticas posganglionares (v. fig. 1-18). La PNMT cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina, un paso que, curiosamente, requiere cortisol de la *corteza* suprarrenal próxima; el cortisol va a la médula suprarrenal por vía venosa desde la corteza suprarrenal.

Un tumor de la médula suprarrenal o **feocromocitoma** puede encontrarse cerca de la médula suprarrenal o en ella, o a distancia en el organismo (ectópico) (cuadro 2-1). A diferencia de la médula suprarrenal normal, que segrega en especial adrenalina, un feocromocitoma segrega principalmente **noradrenalina**, lo que se explica por el hecho de que el tumor está demasiado lejos de la corteza suprarrenal para recibir el cortisol que necesita la PNMT.

Respuesta de lucha o huida

El organismo responde al miedo, al estrés extremo y al ejercicio intenso con una activación generalizada y coordinada del sistema nervioso simpático, incluida la médula suprarrenal. Esta activación, la respuesta de lucha o huida, asegura la respuesta adecuada del organismo a una situación estresante, por ejemplo, un examen difícil, huir de una casa en llamas o enfrentarse

CUADRO 2-1 Fisiología clínica: feocromocitoma

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 48 años acude a su médico por lo que ella llama «crisis de angustia». Explica que ha sufrido un acelerón del corazón y que puede notar (e incluso ver) su corazón martilleando en el pecho. También sufre dolores de cabeza pulsátiles, tiene las manos y los pies fríos, sensación de calor, alteraciones visuales, náuseas y vómitos. En la consulta, tiene una presión arterial muy alta (230/125). Ingresa en el hospital para evaluación de su hipertensión.

Una muestra de orina de 24 h muestra concentraciones elevadas de metanefrina, normetanefrina y ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA). Después de descartar otras causas de hipertensión, el médico concluye que tiene un tumor de la médula suprarrenal llamado feocromocitoma. Una tomografía computarizada del abdomen revela una masa de 3,5 cm en la médula suprarrenal derecha. Se trata a la paciente con un antagonista α_1 y se la somete a cirugía. Se recupera totalmente; su presión arterial se normaliza y los demás síntomas desaparecen.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La paciente tiene un feocromocitoma clásico, un tumor de las células cromafines de la médula suprarrenal. El tumor segrega cantidades excesivas de noradrenalina y adrenalina, que producen todos los síntomas y un aumento de las concentraciones de los metabolitos de las catecolaminas en la orina. A diferencia de la médula suprarrenal normal, que segrega principalmente adrenalina, los feocromocitomas segregan sobre todo noradrenalina.

Los síntomas de la paciente pueden interpretarse al comprender los efectos fisiológicos de las catecolaminas. Cualquier tejido que tenga receptores adrenérgicos se activará por el aumento de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina, que llegan a los tejidos por la circulación. Los síntomas más destacados de la mujer son cardiovasculares: martilleo del corazón, aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión y manos y pies fríos. Estos síntomas se entienden si se consideran las funciones de los receptores adrenérgicos en el corazón y los vasos sanguíneos. El aumento de las cantidades de catecolaminas circulantes activaron los receptores β_1 del corazón, aumentando la frecuencia cardíaca y la contractilidad (martilleo del corazón). La activación de los receptores α_1 en el músculo liso vascular de la piel produjo una vasoconstricción, que se manifestó en forma de manos y pies fríos. Sin embargo, la paciente tenía calor porque esta vasoconstricción cutánea alteró la capacidad de disipar el calor. Su presión arterial extremadamente alta estaba causada por una combinación de aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y de la constricción (resistencia) de los vasos sanguíneos. La cefalea de la paciente era secundaria a la hipertensión.

Los demás síntomas de la mujer también pueden explicarse por la activación de los receptores adrenérgicos en otros sistemas orgánicos, es decir, los síntomas gastrointestinales de náuseas y vómitos y las alteraciones visuales.

TRATAMIENTO. El tratamiento de la paciente consistió en localizar y extirpar el tumor eliminando, por tanto, la fuente de exceso de catecolaminas. Si no se hubiera extirpado el tumor, la mujer también podría haberse medicado con una combinación de antagonistas α_1 (p. ej., fenoxibenzamina o prazosina) y antagonistas β_1 (p. ej., propranolol) para impedir las acciones de las catecolaminas endógenas en los receptores.

a un agresor. La respuesta incluye el aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco, además del incremento de la presión arterial; la redistribución del flujo sanguíneo lejos de la piel y las regiones esplácnicas hacia el músculo esquelético; el aumento de la ventilación, con dilatación de las vías respiratorias; el descenso de motilidad y las secreciones gastrointestinales, y el aumento de la concentración sanguínea de glucosa.

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

La función general del sistema nervioso parasimpático es **restauradora**, para **conservar energía**. La figura 2-3 muestra la organización del sistema nervioso parasimpático en relación con el SNC (tronco encefálico y médula espinal), los ganglios parasimpáticos y los órganos efectores. Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares de la división parasimpática se encuentran en el tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia y bulbo) o en la médula espinal sacra. Los axones preganglionares se proyectan a una serie de ganglios localizados cerca de los órganos efectores.

Pueden destacarse las siguientes características del sistema nervioso parasimpático y compararse con el sistema nervioso simpático (v. tabla 2-1 y fig. 2-3).

Origen de las neuronas preganglionares

Las neuronas preganglionares de la división parasimpática nacen en los núcleos de los pares craneales (PC) III, VII, IX y X o en los segmentos S2-S4 sacros de la médula espinal; por tanto, la división parasimpática se llama **craneosacra**. Igual que en la división simpática, el origen de las neuronas preganglionares en el SNC coincide con la proyección a los órganos efectores en la periferia. Por ejemplo, la inervación parasimpática de los músculos oculares se origina en el núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo y discurre hacia la periferia en el III PC; la inervación parasimpática de corazón, bronquiolos y tracto gastrointestinal se origina en los núcleos del bulbo raquídeo y discurre hacia la periferia en el X PC (nervio vago), y la inervación parasimpática de los órganos genitourinarios se origina en la médula espinal sacra y discurre a la periferia en los nervios pélvicos.

Localización de los ganglios autónomos

A diferencia de los ganglios simpáticos, situados cerca del SNC, los ganglios del sistema nervioso parasimpático se encuentran **cerca, sobre o en los órganos efectores** (p. ej., ciliar, pterigopalatino, submandibular, ótico).

Longitud de los axones preganglionares y posganglionares

La longitud relativa de los axones preganglionares y posganglionares en la división parasimpática es la inversa de las longitudes relativas en la división simpática. Esta diferencia refleja la localización de los ganglios. Los ganglios parasimpáticos se encuentran cerca o en los órganos efectores; por tanto, los axones de las neuronas preganglionares son largos y los de las neuronas posganglionares, cortos.

Neurotransmisores y tipos de receptores

Igual que en la división simpática, todas las **neuronas preganglionares** son **colinérgicas** y liberan ACh, que interacciona con los receptores nicotínicos en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares. La mayoría de **neuronas posganglionares** de la división parasimpática también son **colinérgicas**. Los receptores de ACh en los órganos efectores son predominantemente receptores muscarínicos, más que nicotínicos. Por tanto, la ACh liberada de las neuronas preganglionares de la división parasimpática activa los receptores nicotínicos, mientras que la ACh liberada de las neuronas posganglionares de la división parasimpática activa los receptores muscarínicos. Estos receptores y sus funciones se distinguen por los fármacos que los activan o inhiben (tabla 2-2).

Varicosidades colinérgicas parasimpáticas

Como se ha descrito antes, **los nervios colinérgicos parasimpáticos posganglionares** liberan neurotransmisores de varicosidades en los tejidos diana (p. ej., músculo liso). Las **varicosidades** colinérgicas parasimpáticas liberan el neurotransmisor clásico (ACh) y neurotransmisores no clásicos (p. ej., péptido intestinal vasoactivo [VIP], óxido nítrico [NO]). El neurotransmisor clásico, **ACh**, se sintetiza en las varicosidades a partir de colina y acetil CoA (v. fig. 1-17) y se almacena en **vesículas claras, pequeñas**. Un grupo separado de **vesículas grandes de núcleo denso** contiene péptidos como el **VIP**. Por último, las varicosidades contienen óxido nítrico sintasa y pueden sintetizar **NO** según sea necesario.

Cuando se estimulan las neuronas colinérgicas parasimpáticas posganglionares, las varicosidades liberan ACh que se une a receptores muscarínicos en el tejido diana, dirigiendo su acción fisiológica. Con una estimulación intensa o de alta frecuencia, las vesículas grandes de núcleo denso liberan sus péptidos (p. ej., VIP), que se unen a receptores en los tejidos diana y aumentan las acciones de la ACh.

INERVACIÓN AUTÓNOMA DE LOS SISTEMAS ORGÁNICOS

La tabla 2-3 muestra información sobre el control autónomo de la función de los sistemas orgánicos. Se enumeran las inervaciones simpáticas y parasimpáticas de los principales sistemas orgánicos y los tipos de receptores presentes en estos tejidos. La tabla 2-3 resultará más útil si la información que contiene se considera parte de

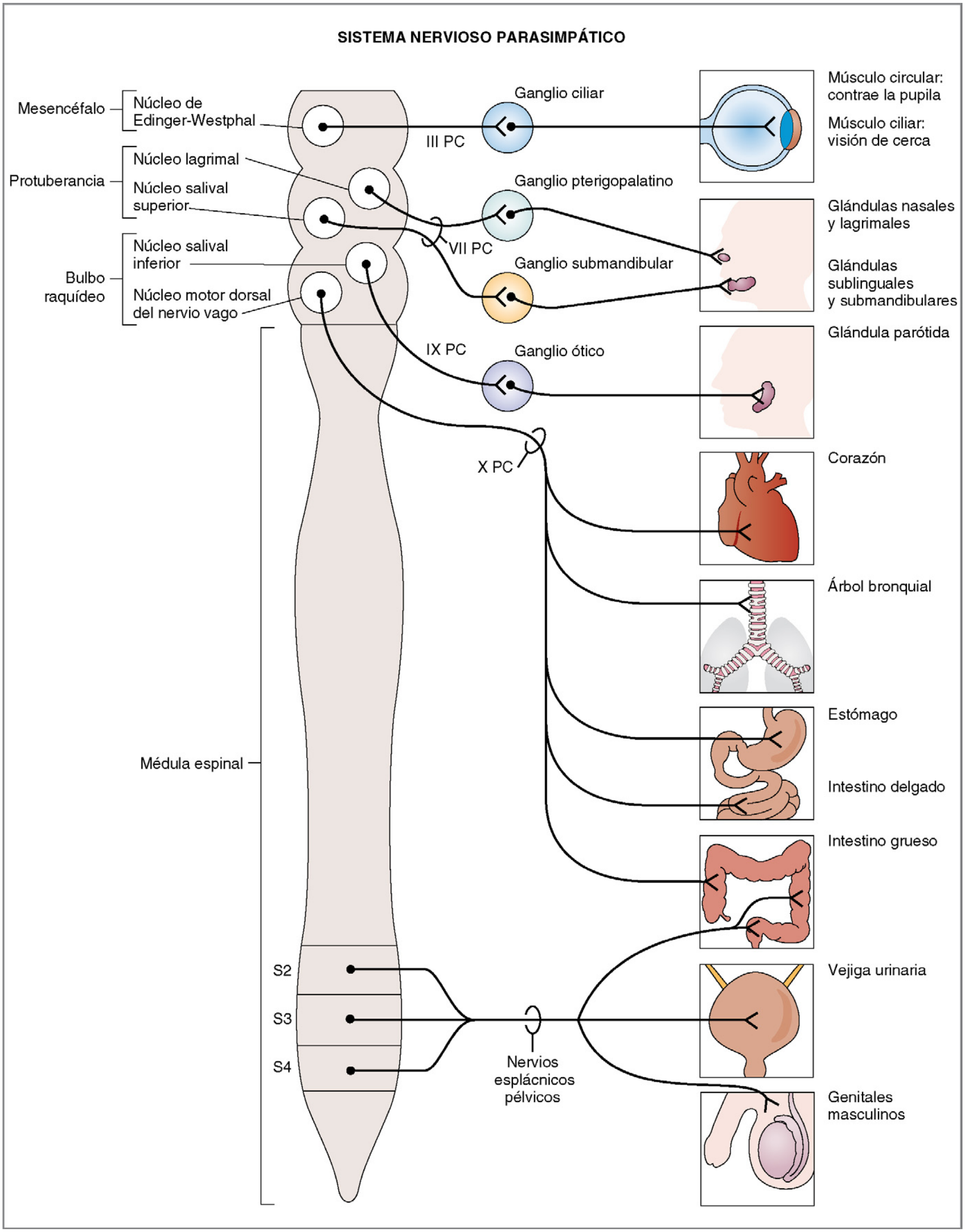

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO
Mesencéfalo
Núcleo de Edinger-Westphal
Protuberancia
Núcleo lagrimal
Núcleo salival superior
Bulbo raquídeo
Núcleo salival inferior
Núcleo motor dorsal del nervio vago
Médula espinal
S2
S3
S4
III PC
VII PC
IX PC
X PC
Ganglio ciliar
Ganglio pterigopalatino
Ganglio submandibular
Ganglio ótico
Nervios esplácnicos pélvicos
Músculo circular: contrae la pupila
Músculo ciliar: visión de cerca
Glándulas nasales y lagrimales
Glándulas sublinguales y submandibulares
Glándula parótida
Corazón
Árbol bronquial
Estómago
Intestino delgado
Intestino grueso
Vejiga urinaria
Genitales masculinos

Figura 2-3 **Inervación del sistema nervioso parasimpático.** Las neuronas preganglionares se originan en los núcleos del tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia, bulbo) y en los segmentos sacros (S2-S4) de la médula espinal. PC, par craneal.

Tabla 2-2 Prototipos de agonistas y antagonistas de los receptores autónomos

Receptor	Agonistas	Antagonistas
Receptores adrenérgicos		
α_1	Noradrenalina Fenilefrina	Fenoxibenzamina Prazosina
α_2	Clonidina	Yohimbina
β_1	Noradrenalina Isoproterenol	Propranolol Metoprolol
β_2	Adrenalina Isoproterenol Albuterol	Propranolol Butoxamina
Receptores colinérgicos		
Nicotínicos	ACh Nicotina Carbacol	Curare Hexametonio (bloquea el receptor ganglionar pero no la unión neuromuscular)
Muscarínicos	ACh Muscarina Carbacol	Atropina

ACh, acetilcolina.

un grupo de temas recurrentes más que como una lista aleatoria de acciones y receptores.

Funciones recíprocas: simpáticas y parasimpáticas

La mayoría de órganos cuenta con una inervación simpática y parasimpática. Estas inervaciones funcionan de forma **recíproca** o **sinérgica** para producir respuestas coordinadas. Por ejemplo, el corazón tiene inervación simpática y parasimpática que funcionan recíprocamente para regular la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción (contractilidad). Las paredes de músculo liso del tracto gastrointestinal y la vejiga disponen de una inervación simpática (que produce relajación) y parasimpática (que produce contracción). Los músculos radiales del iris se encargan de la dilatación de la pupila (midriasis) y cuenta con una inervación simpática; el músculo circular del iris se encarga de la constricción de la pupila (miosis) y dispone de inervación parasimpática. En este ejemplo de los músculos oculares, diferentes músculos controlan el tamaño pupilar, pero los efectos *globales* de la actividad simpática y parasimpática son recíprocos. En los genitales masculinos, la actividad simpática controla la eyaculación y la parasimpática controla la erección; ambas, en combinación, son responsables de la respuesta sexual masculina.

Los tres ejemplos siguientes muestran la reciprocidad y la sinergia de las divisiones simpática y parasimpática.

NODO SINOAURICULAR

La inervación autónoma del **nodo sinoauricular (SA)** en el corazón es un ejemplo excelente de control coordinado de la función. El nodo SA es el marcapasos normal del corazón y su frecuencia de despolarización establece la frecuencia cardíaca global. El nodo SA cuenta con inervación simpática y parasimpática, que funcionan recíprocamente para modular la frecuencia cardíaca. Por tanto, el aumento de la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca, y el aumento de la actividad parasimpática la reduce. Estas funciones recíprocas se ilustran a continuación: si la presión arterial desciende, los centros vasomotores del tronco encefálico responden a este descenso y producen simultáneamente el aumento de la actividad simpática en el nodo SA y el descenso de la parasimpática. Cada una de estas acciones, dirigidas y coordinadas por el centro vasomotor del tronco encefálico, tiene el efecto de aumentar la frecuencia cardíaca. Los dos efectos no compiten entre sí, sino que actúan sinérgicamente para aumentar la frecuencia cardíaca (que ayuda a recuperar la presión arterial normal).

VEJIGA URINARIA

La **vejiga urinaria** es otro ejemplo de inervación recíproca de la división simpática y parasimpática (fig. 2-4). En los adultos, la **micción** o vaciamiento de la vejiga, está bajo control voluntario porque el esfínter externo está formado por músculo esquelético. Sin embargo, el reflejo miccional por sí mismo está controlado por el sistema nervioso autónomo. Este reflejo se produce cuando se detecta que la vejiga está «llena». El músculo detrusor de la pared vesical y el esfínter interno vesical están formados por músculo liso y cada uno cuenta con inervación simpática y parasimpática. La inervación simpática del músculo detrusor y del esfínter interno se origina en la médula espinal lumbar (L1-L3) y la inervación parasimpática, en la médula espinal sacra (S2-S4).

Cuando la **vejiga se llena** de orina, predomina el control **simpático**. Esta actividad simpática produce la relajación del músculo detrusor a través de receptores β_2 y la contracción del músculo esfínter interno mediante receptores α_1. El esfínter externo se cierra simultáneamente por acción voluntaria entrenada. Cuando se relaja la pared muscular y los esfínteres se cierran, la vejiga puede llenarse de orina.

Cuando la **vejiga está llena**, los mecanorreceptores de la pared vesical detectan la plenitud y las neuronas aferentes transmiten esta información a la médula espinal y, posteriormente, al tronco encefálico. El reflejo miccional está coordinado por centros del mesencéfalo y ahora predomina el control **parasimpático**. La actividad parasimpática contrae el músculo detrusor (para aumentar la presión y expulsar la orina) y relaja los esfínteres internos. Simultáneamente, el esfínter externo se relaja por acción voluntaria.

Las acciones simpática y parasimpática en las estructuras vesicales son claramente opuestas. Así, las acciones

Tabla 2-3 Efectos del sistema nervioso autónomo en la función de los sistemas orgánicos

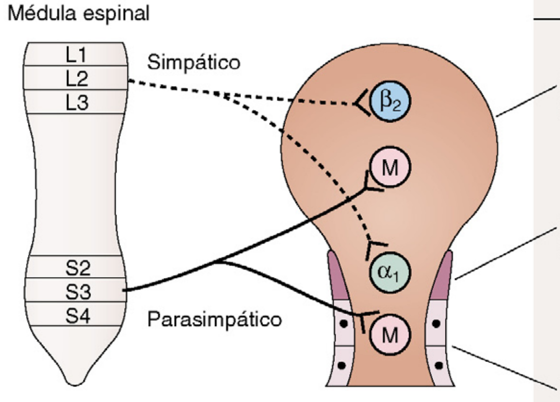
	Simpático		Parasimpático	
Órgano	***Acción***	***Receptor***	***Acción***	***Receptor***
Corazón				
Nodo SA, frecuencia cardíaca	↑	β_1	↓	M
Conducción nodal AV	↑	β_1	↓	M
Contractilidad	↑	β_1	↓ (Sólo aurículas)	M
Músculo liso vascular				
Piel; esplácnico	Contrae	α_1		
Músculo esquelético	Dilata	β_2		
Músculo esquelético	Contrae	α_1		
Endotelio			Libera EDRF	M
Bronquiolos	Dilata	β_2	Contrae	M
Tracto gastrointestinal				
Músculo liso, paredes	Relaja	α_2, β_2	Contrae	M
Músculo liso, esfínteres	Contrae	α_1	Relaja	M
Secreción de saliva	↑	β_1	↑	M
Secreción de ácido gástrico			↑	M
Secreción pancreática			↑	M
Vejiga				
Pared, músculo detrusor	Relaja	β_2	Contrae	M
Esfínter	Contrae	α_1	Relaja	M
Genitales masculinos	Eyaculación	α	Erección	M
Ojo				
Músculo radial, iris	Dilata la pupila (midriasis)	α_1		
Esfínter circular, iris			Contrae la pupila (miosis)	M
Músculo ciliar	Dilata (visión de lejos)	β	Contrae (visión de cerca)	M
Piel				
Glándulas sudoríparas, termorreguladoras	↑	M*		
Glándulas sudoríparas, estrés	↑	α		
Músculo pilomotor (carne de gallina)	Contrae	α		
Glándulas lagrimales			Secreción	M
Hígado	Gluconeogénesis; glucogenólisis	α, β_2		
Tejido adiposo	Lipólisis	β_1		
Riñón	Secreción de renina	β_1		

AV, auriculoventricular; EDRF, factor relajante derivado del endotelio; M, receptor muscarínico; SA, sinoauricular.
*Neuronas simpáticas colinérgicas.

simpáticas dominan el llenado de la vejiga, mientras que las acciones parasimpáticas dominan el vaciado vesical.

PUPILA

El **tamaño de la pupila** está recíprocamente controlado por dos músculos del iris: el dilatador de la pupila (radial) y el constrictor de la pupila (esfínter). El **músculo dilatador de la pupila** está controlado por inervación simpática a través de receptores α_1. La activación de estos receptores α_1 causa una *constricción* del músculo radial, que produce una *dilatación* de la pupila o midriasis. El **músculo constrictor de la pupila** recibe inervación parasimpática a través de



	Llenado de la vejiga		Vaciado de la vejiga	
Músculo	Estado	Mecanismo de control	Estado	Mecanismo de control
Músculo detrusor	Relajado	Simpático β_2	Contraído	Parasimpático M
Esfínter interno	Contraído	Simpático α_1	Relajado	Parasimpático M
Esfínter externo	Contraído	Voluntario	Relajado	Voluntario

Figura 2-4 **Control autónomo de la función vesical.** Durante el llenado de la vejiga predomina el control simpático, que provoca la relajación del músculo detrusor y la contracción del esfínter interno. Durante la micción predomina el control parasimpático, que produce la contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter interno. Las *líneas discontinuas* representan la inervación simpática; las *líneas continuas* representan la inervación parasimpática. α_1, receptor adrenérgico en el esfínter interno; β_2, receptor adrenérgico en el músculo detrusor; L2-L3, segmentos lumbares; M, receptor colinérgico muscarínico en músculo detrusor y esfínter interno; S2-S4, segmentos sacros.

receptores muscarínicos. La activación de estos receptores produce la *constricción* del esfínter, con *constricción* de la pupila o miosis.

Por ejemplo, en el **reflejo pupilar a la luz**, la luz incide en la retina y, a través de una serie de conexiones del SNC, activa los nervios parasimpáticos preganglionares en el núcleo de Edinger-Westphal; la activación de estas fibras parasimpáticas provoca la contracción del esfínter y constricción pupilar. En la **respuesta a la acomodación**, una imagen retiniana borrosa activa las neuronas parasimpáticas preganglionares en el núcleo de Edinger-Westphal y produce la contracción del esfínter y la constricción pupilar. Al mismo tiempo se contrae el músculo ciliar, haciendo que el cristalino se «redondee», aumentando así su poder refractivo.

Hay algunas *excepciones* notables a la generalización de la inervación recíproca. Diversos órganos ***sólo*** cuentan con **inervación simpática**: las glándulas sudoríparas, el músculo liso vascular, los músculos pilomotores de la piel, el hígado, el tejido adiposo y el riñón.

Coordinación de la función en los órganos

La coordinación de la función en los sistemas orgánicos está dirigida por el sistema nervioso autónomo y es otro tema fisiológico recurrente.

Este control es sumamente evidente, por ejemplo al considerar la función de la **vejiga urinaria**. En este órgano debe existir una coordinación adecuada entre la actividad del músculo detrusor en la pared vesical y en los esfínteres (v. fig. 2-4). Por tanto, cuando la vejiga se está llenando, domina la actividad simpática para producir la relajación de la pared vesical y, simultáneamente, la contracción del esfínter vesical interno. La vejiga puede llenarse porque la pared vesical se relaja y el esfínter se cierra. Durante la micción domina la actividad parasimpática, produciendo la contracción de la pared vesical y, simultáneamente, la relajación del esfínter.

Puede utilizarse un razonamiento similar para el control autónomo del **tracto gastrointestinal**: la contracción de la pared del tracto gastrointestinal se acompaña de la relajación de los esfínteres (parasimpático) para permitir el avance del contenido del tracto gastrointestinal. La relajación de la pared del tracto gastrointestinal se acompaña de la contracción de los esfínteres (simpático); el efecto combinado de estas acciones es enlentecer o detener el movimiento del contenido.

Tipos de receptores

La revisión de la tabla 2-3 permite hacer algunas generalizaciones sobre los tipos de receptores y sus mecanismos de acción: (1) en la división parasimpática, los órganos efectores *sólo* cuentan con receptores muscarínicos; (2) en la división simpática, hay múltiples tipos de receptores en los órganos efectores, incluidos los cuatro receptores adrenérgicos (α_1, α_2, β_1, β_2) y, en los tejidos con inervación colinérgica simpática, hay receptores muscarínicos; (3) entre los receptores adrenérgicos simpáticos, el tipo de receptor está relacionado con la función. Los receptores α y α_1 provocan la contracción de músculos lisos como el músculo liso vascular, los esfínteres gastrointestinales y vesicales, los músculos pilomotores y el músculo radial del iris. Los receptores β_1 intervienen en funciones metabólicas como la gluconeogénesis, la lipólisis, la secreción de renina y todas las funciones cardíacas. Los receptores β_2 provocan la relajación del músculo liso en los bronquiolos, la pared de la vejiga y la del tracto gastrointestinal.

CENTROS HIPOTALÁMICOS Y DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Los centros del hipotálamo y del tronco encefálico coordinan la regulación autónoma de las funciones de los sistemas orgánicos. La figura 2-5 resume la ubicación de estos centros, encargados de regular la temperatura, la sed, la ingesta de comida (saciedad), la micción, la respiración y la función cardiovascular (vasomotora). Por ejemplo, el centro vasomotor recibe información sobre la presión arterial de los barorreceptores del seno carotídeo y compara esta información con un punto fijado de presión arterial. Si es necesario hacer alguna rectificación, el centro vasomotor dirige los cambios en el resultado de la inervación simpática y parasimpática del corazón y los vasos sanguíneos para promover el cambio necesario en la presión arterial. Estos centros autónomos superiores se explican a lo largo de esta obra en el contexto de cada sistema orgánico.

Receptores autónomos

Como se ha mencionado antes, se encuentran receptores autónomos en la unión neuromuscular, en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares y en los órganos efectores. El tipo de receptor y su mecanismo de acción determinan la naturaleza de la respuesta fisiológica. Además, las respuestas fisiológicas son específicas del tejido y del tipo celular.

Para ilustrar esta especificidad, compárese el efecto de la activación de los receptores β_1-adrenérgicos en el nodo SA con el efecto de la activación de los receptores β_1 en el músculo ventricular. El nodo SA y el músculo ventricular se encuentran en el corazón y sus receptores adrenérgicos y sus mecanismos de acción son iguales. Sin embargo, las acciones fisiológicas resultantes son totalmente diferentes. El **receptor β_1 en el nodo SA** se acopla a mecanismos que aumentan la frecuencia espontánea de despolarización y

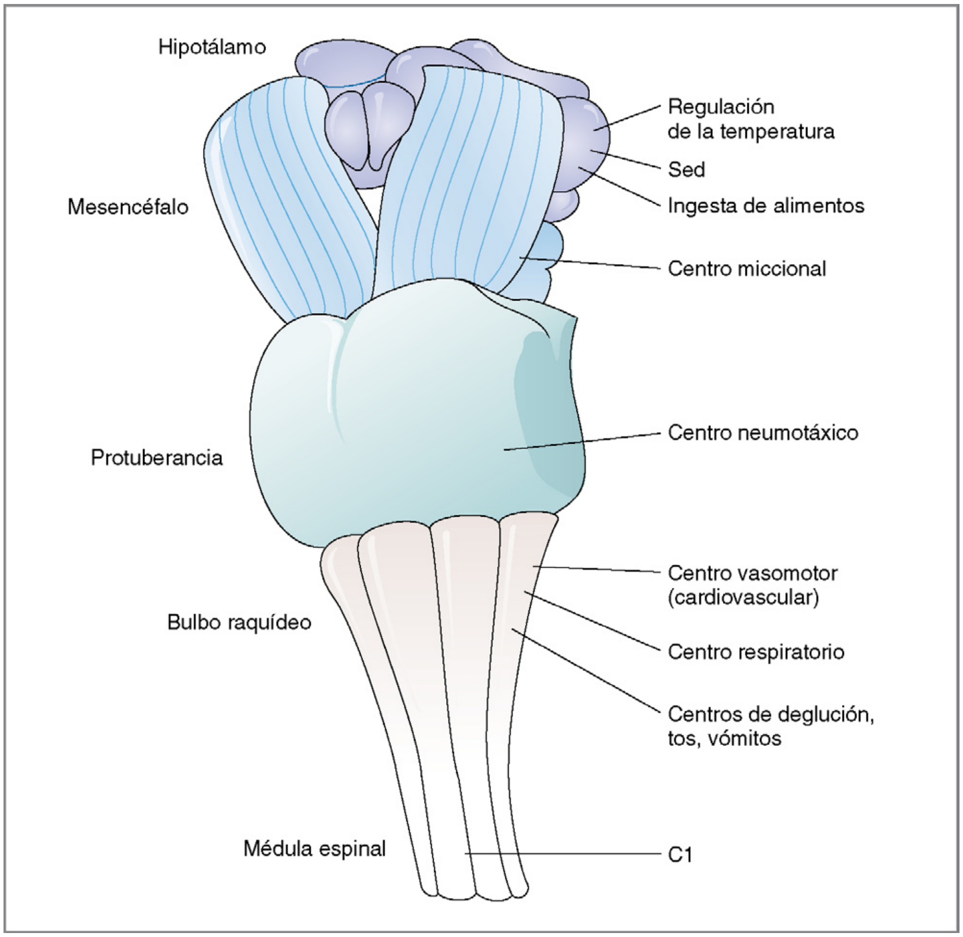

Hipotálamo
Mesencéfalo
Protuberancia
Bulbo raquídeo
Médula espinal
Regulación de la temperatura
Sed
Ingesta de alimentos
Centro miccional
Centro neumotáxico
Centro vasomotor (cardiovascular)
Centro respiratorio
Centros de deglución, tos, vómitos
C1

Figura 2-5 **Centros autónomos del hipotálamo y del tronco encefálico.** C1, Primer segmento cervical de la médula espinal.

la frecuencia cardíaca; la unión de un agonista como la noradrenalina a *este* receptor β_1 aumenta la frecuencia cardíaca. El **receptor β_1 en el músculo ventricular** se acopla a mecanismos que aumentan la concentración intracelular de Ca^{2+} y la contractilidad; la unión de un agonista como la noradrenalina a *este* receptor β_1 aumenta la contractilidad, pero no tiene ningún efecto directo sobre la frecuencia cardíaca.

El tipo de receptor también predice qué agonistas o antagonistas farmacológicos lo activan o bloquean. Los efectos de estos fármacos pueden predecirse fácilmente entendiendo las respuestas fisiológicas *normales*. Por ejemplo, se espera que fármacos que son agonistas β_1 aumenten la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y que fármacos que son antagonistas β_1 disminuyan la frecuencia cardíaca y la contractilidad.

La tabla 2-4 enumera los receptores adrenérgicos y colinérgicos, sus tejidos diana y sus mecanismos de acción. La tabla 2-2 es complementaria de la anterior y tiene una disposición similar por tipo de receptor, y enumera fármacos prototípicos que activan **(agonistas)** o bloquean **(antagonistas)** los receptores. Las dos tablas deberían usarse como referencia para la siguiente exposición sobre los mecanismos de acción, que incluyen las proteínas de fijación de trifosfato de guanosina (GTP; proteínas G), la adenilil ciclasa y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Éstos también se explican en el capítulo 9, en el contexto de la acción hormonal.

PROTEÍNAS G

Los receptores autónomos se acoplan a proteínas de fijación de GTP (proteínas G) y, por tanto, se denominan **receptores acoplados a proteína G**. Estos receptores, incluidos los del sistema nervioso autónomo, están formados por una única cadena polipeptídica que gira siete veces a través de la membrana celular y se conocen como receptores de siete segmentos transmembrana. El ligando (p. ej., ACh, noradrenalina) se une al dominio extracelular de su receptor acoplado a proteína G. El dominio intracelular del receptor se une (está «ligado» a) a una proteína G.

Estas proteínas G son **heterotriméricas**. Es decir, tienen tres subunidades diferentes: α, β y γ. La subunidad α une difosfato de guanosina (GDP) o trifosfato de guanosina (GTP). Cuando se une GDP, la subunidad α está inactiva; cuando se une GTP, se activa la subunidad α. Por tanto, la actividad de la proteína G reside en su subunidad α y la proteína G pasa del estado activo a inactivo en función de su fijación a GDP o GTP. Por ejemplo, cuando la proteína G libera GDP y une GTP, cambia del estado inactivo al activo; cuando el GTP vuelve a convertirse en GDP a través de la actividad de la GTPasa intrínseca de la proteína G, pasa del estado activo al inactivo.

Las proteínas G unen los receptores autónomos acoplados a proteína G a enzimas que realizan acciones fisiológicas. Estas enzimas son la adenilil ciclasa y la fosfolipa-

Tabla 2-4 Localización y mecanismo de acción de los receptores autónomos

Receptor	Tejido diana	Mecanismo de acción
Receptores adrenérgicos		
α_1	Músculo liso vascular, piel, riñón y esplácnico Tracto gastrointestinal, esfínteres Vejiga, esfínter Músculo radial, iris	IP_3, ↑ $[Ca^{2+}]$ intracelular
α_2	Tracto gastrointestinal, pared Neuronas adrenérgicas presinápticas	Inhibición de adenilil ciclasa, ↓ AMPc
β_1	Corazón Glándulas salivales Tejido adiposo Riñón	Estimulación de adenilil ciclasa, ↑ AMPc
β_2	Músculo liso vascular de músculo esquelético Tracto gastrointestinal, pared Vejiga, pared Bronquiolos	Estimulación de adenilil ciclasa, ↑ AMPc
Receptores colinérgicos		
Nicotínicos	Músculo esquelético, placa motora terminal Neuronas posganglionares, SNS y SNP Médula suprarrenal	Apertura de canales de Na^+ y K^+ → despolarización
Muscarínicos	Todos los órganos efectores, SNP Glándulas sudoríparas, SNS	IP_3, ↑ $[Ca^{2+}]$ intracelular

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; SNP, sistema nervioso parasimpático; SNS, sistema nervioso simpático.

sa C que, cuando se activan, generan un segundo mensajero (monofosfato cíclico de adenosina [AMPc] o IP_3, respectivamente). A continuación, el segundo mensajero amplifica el mensaje y ejecuta la acción fisiológica final. En algunos casos (p. ej., ciertos receptores muscarínicos), la proteína G altera directamente la función de un canal iónico sin mediación de un segundo mensajero.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos se encuentran en tejidos diana del sistema nervioso simpático y se activan mediante las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático segregan noradrenalina y la médula suprarrenal segrega adrenalina, que llega a los tejidos diana a través de la circulación. Los receptores adrenérgicos pueden ser de dos tipos, α y β, que a su vez se subdividen en receptores α_1, α_2, β_1 y β_2. Cada tipo de receptor tiene un mecanismo de acción diferente (excepto los receptores β_1 y β_2, que tienen los mismos mecanismos de acción), y dan lugar a diferentes efectos fisiológicos (v. tablas 2-3 y 2-4).

Receptores α_1

Los receptores α_1 se encuentran en el músculo liso vascular de la piel, el músculo esquelético y la región esplácnica, en los esfínteres del tracto gastrointestinal y la vejiga, y en el músculo radial del iris. La activación de los receptores α_1 produce la **contracción** en cada uno de estos tejidos. En este mecanismo de acción interviene una proteína G llamada G_q y la **activación de fosfolipasa C**, como se muestra en la figura 2-6. Los números rodeados por un círculo en la figura corresponden a los pasos explicados a continuación:

1. El receptor α_1 está incrustado en la membrana celular, donde a través de la proteína G_q, se acopla a la fosfolipasa C. En el estado inactivo, la subunidad α_q de la proteína G_q heterotrimérica se fija a GDP.

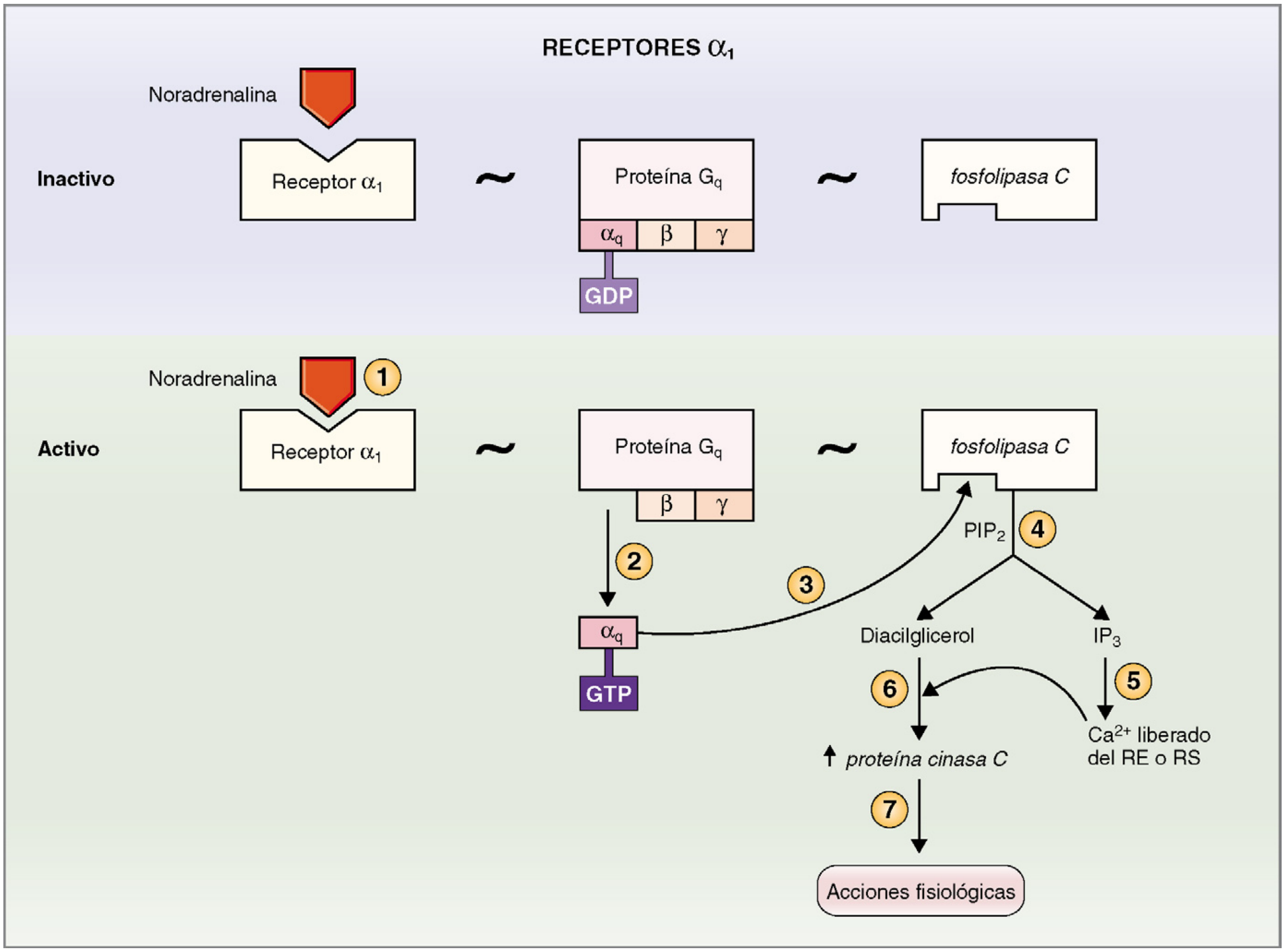


Figura 2-6 **Mecanismo de acción de los receptores α_1-adrenérgicos.** En el estado inactivo, la subunidad α_q de la proteína G_q se une al GDP. En el estado activo, con la noradrenalina unida al receptor α_1, la subunidad α_q se une a GTP. α_q, β y γ son subunidades de la proteína G_q. Los números en los círculos corresponden a los pasos explicados en el texto. GDP, difosfato de guanosina; G_q, proteína G; GTP, trifosfato de guanosina; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-difosfato; RE, retículo endoplásmico; RS, retículo sarcoplásmico.

2. Cuando un agonista como la noradrenalina se une al receptor α_1 (paso 1), se produce un cambio conformacional en la subunidad α_q de la proteína G_q. Este cambio conformacional tiene dos efectos (paso 2): se libera GDP de la subunidad α_q, que es sustituido por GTP, y la subunidad α_q (con GTP fijado) se desprende del resto de la proteína G_q.

3. El complejo α_q-GTP migra hacia el interior de la membrana celular y se une a/y activa la fosfolipasa C (paso 3). Después la actividad GTPasa intrínseca vuelve a convertir GTP en GDP y la subunidad α_q vuelve al estado inactivo (no se muestra).

4. La fosfolipasa C activada cataliza la liberación de diacilglicerol e IP_3 a partir del fosfatidilinositol 4,5-difosfato (paso 4). El **IP_3** generado provoca la liberación de **Ca^{2+}** de los depósitos intracelulares en el retículo endoplásmico o sarcoplásmico, produciendo un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} (paso 5). Juntos, el Ca^{2+} y el diacilglicerol activan la proteína cinasa C (paso 6), que fosforila proteínas. Estas proteínas fosforiladas ejecutan las acciones fisiológicas finales (paso 7), como la contracción del músculo liso.

Receptores α_2

Los receptores α_2 son inhibidores, se encuentran a nivel presináptico y postsináptico y son menos habituales que los receptores α_1. Están en los terminales nerviosos presinápticos adrenérgicos y colinérgicos y en el tracto gastrointestinal. Pueden ser autorreceptores y heterorreceptores.

Los receptores α_2 de los terminales nerviosos posganglionares simpáticos se llaman **autorreceptores**. En esta función, la activación de los receptores α_2 por la noradrenalina liberada de los terminales nerviosos presinápticos inhibe la liberación adicional de noradrenalina de los mismos terminales; esta retroalimentación negativa conserva la noradrenalina en estados de alta estimulación del sistema nervioso simpático. Es interesante señalar que la médula suprarrenal no tiene receptores α_2 y, por tanto, no está sujeta a la inhibición por retroalimentación; en consecuencia, la médula suprarrenal puede quedar vacía de catecolaminas durante los períodos prolongados de estrés.

Los receptores α_2 de los terminales nerviosos posganglionares parasimpáticos del tracto gastrointestinal se llaman **heterorreceptores**. La noradrenalina se libera en las fibras posganglionares simpáticas que forman sinapsis. Al ser activados por la noradrenalina, los receptores α_2 inhiben la liberación de acetilcolina de los terminales nerviosos posganglionares parasimpáticos. De esta forma, el sistema nervioso simpático inhibe indirectamente la función gastrointestinal (es decir, por inhibición de la actividad parasimpática).

El mecanismo de acción de estos receptores comporta la **inhibición de la adenilil ciclasa**, que se describe en los siguientes pasos:

1. El agonista (p. ej., noradrenalina) se une al receptor α_2, que se acopla a la adenilil ciclasa mediante una proteína G inhibidora, G_i.

2. Una vez unida la noradrenalina, la proteína G_i libera GDP y une GTP, y la subunidad α_i se disocia del complejo de la proteína G.

3. La subunidad α_i migra en la membrana y se une a la **adenilil ciclasa y la inhibe**. En consecuencia, las concentraciones de AMPc disminuyen, produciéndose la acción fisiológica final.

Receptores β_1

Los receptores β_1 son importantes en el corazón. Se encuentran en el nodo SA y en el auriculoventricular (AV), y en el músculo ventricular. La activación de los receptores β_1 en estos tejidos aumenta la frecuencia cardíaca en el nodo SA, incrementa la velocidad de conducción en el nódulo AV y aumenta la contractilidad en el músculo ventricular, respectivamente. Los receptores β_1 también se encuentran en las glándulas salivales, el tejido adiposo y el riñón (donde favorecen la secreción de renina). El mecanismo de acción de los receptores β_1 incluye una proteína G_s y la **activación de adenilil ciclasa**. Esta acción se muestra en la figura 2-7 e incluye los siguientes pasos, que se corresponden con los números en círculo de la figura:

1. Igual que otros receptores autónomos, los receptores β_1 están incrustados en la membrana celular. A través de la proteína G_s se acoplan a la adenilil ciclasa. En el estado inactivo, la subunidad α_s de la proteína G_s se une a GDP.

2. Cuando un agonista como la noradrenalina se une al receptor β_1 (paso 1), se produce un cambio conformacional en la subunidad α_s. Este cambio tiene dos efectos (paso 2): se libera GDP de la subunidad α_s, que es sustituido por GTP; la subunidad α_s activada se desprende del complejo de la proteína G.

3. El complejo α_s-GTP migra al interior de la membrana celular y se une a la adenilil ciclasa y la activa (paso 3). La actividad GTPasa convierte GTP de nuevo en GDP, y la subunidad α_s vuelve al estado inactivo (no se muestra).

4. La adenilil ciclasa activada cataliza la conversión de ATP en AMPc, que actúa como segundo mensajero (paso 4). A través de pasos que comportan la activación de proteína cinasas, el **AMPc** inicia las acciones fisiológicas finales (paso 5). Como se ha indicado antes, estas acciones fisiológicas son específicas del tejido y del tipo celular. Cuando los receptores β_1 se activan en el nodo SA, aumenta la frecuencia cardíaca; cuando se activan en el músculo ventricular, aumenta la contractilidad; cuando se activan en la glándula salival, aumenta la secreción, y cuando se activan en el riñón, se segrega renina.

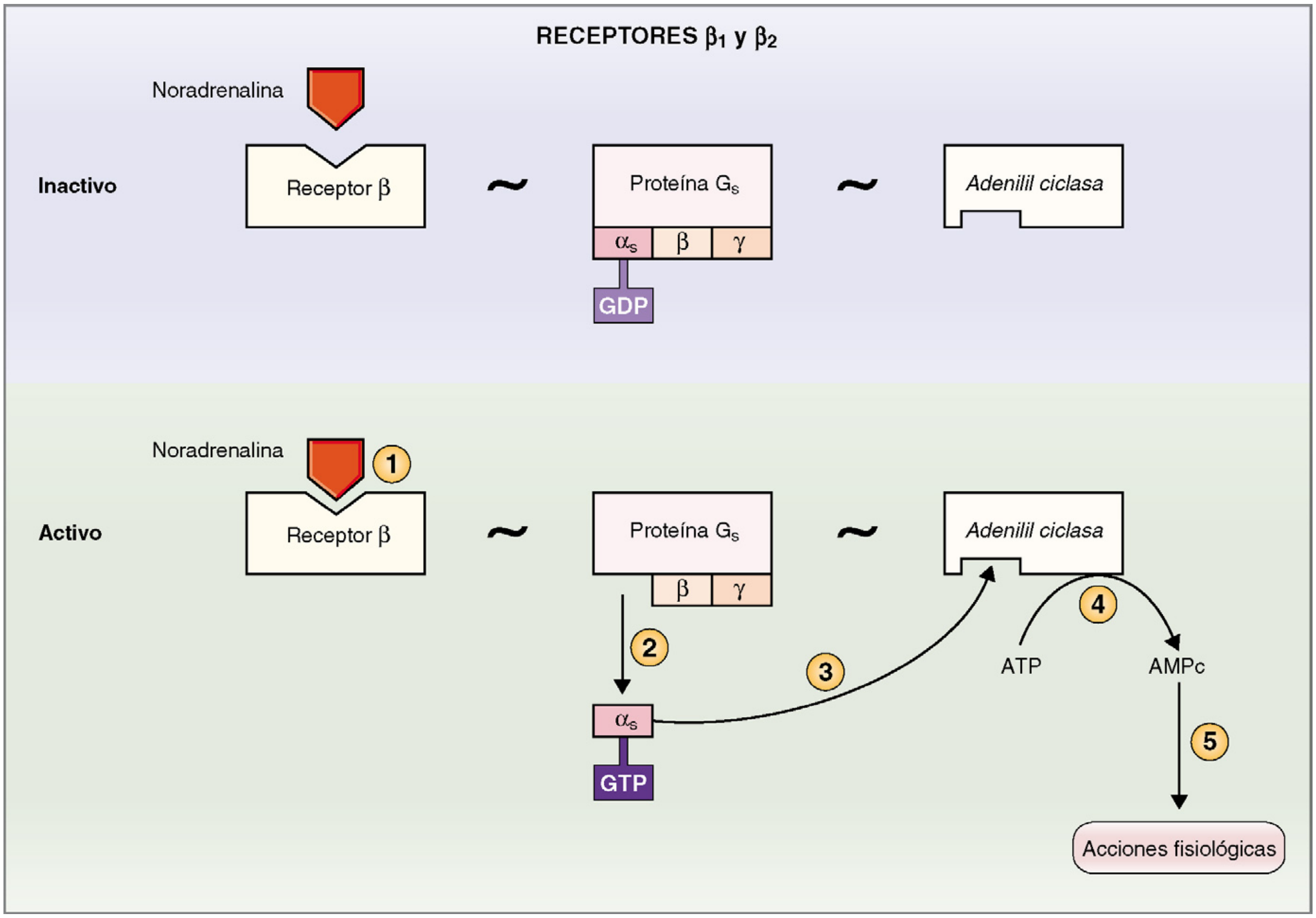


Figura 2-7 **Mecanismo de acción de los receptores β-adrenérgicos.** En el estado inactivo, la subunidad α_s de la proteína G_s se une a GDP. En el estado activo, con la noradrenalina unida al receptor β, la subunidad α_s se une a GTP. Los receptores β_1 y β_2 tienen el mismo mecanismo de acción. Los números en un círculo corresponden a los pasos explicados en el texto. AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina.

Receptores β_2

Los receptores β_2 se encuentran en el músculo liso vascular del músculo esquelético, en las paredes del tracto gastrointestinal y la vejiga, y en los bronquiolos. La activación de los receptores β_2 en estos tejidos produce una **relajación** o una dilatación. Los receptores β_2 tienen un mecanismo de acción similar al de los receptores β_1: activación de una proteína G_s, liberación de la subunidad α_s, **estimulación de adenilil ciclasa** y formación de AMPc (v. fig. 2-7).

Respuestas de los receptores adrenérgicos a la noradrenalina y la adrenalina

Existen diferencias significativas en la respuesta de los receptores α_1, β_1 y β_2-adrenérgicos a las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. Estas diferencias se explican a continuación. (Recuérdese que la noradrenalina es la catecolamina liberada de las fibras nerviosas adrenérgicas simpáticas posganglionares, mientras que la adrenalina es la principal catecolamina liberada en la médula suprarrenal.) (1) La noradrenalina y la adrenalina tienen casi la misma potencia en los **receptores α_1**, aunque la adrenalina es ligeramente más potente. Sin embargo, en comparación con los receptores β, los receptores α_1 son relativamente insensibles a las catecolaminas. Para activar los receptores α_1 se necesitan concentraciones más elevadas de catecolaminas que para activar los receptores β. Fisiológicamente, estas concentraciones se alcanzan localmente cuando se libera noradrenalina de las fibras nerviosas posganglionares simpáticas, pero no cuando se liberan catecolaminas de la médula suprarrenal. Por ejemplo, la cantidad de adrenalina (y noradrenalina) liberada de la médula suprarrenal en la respuesta de lucha o huida es insuficiente para activar los receptores α_1. (2) La noradrenalina y la adrenalina son equipotentes en los receptores β_1. Como se ha mencionado antes, los receptores β_1 se activarán con concentraciones de catecolaminas mucho menores que los receptores α_1. Por tanto, la noradrenalina liberada de las fibras nerviosas simpáticas o la adrenalina liberada de la médula suprarrenal activarán los receptores β_1. (3) La adrenalina activa preferentemente los **receptores β_2**. Por tanto, se espera que sea la adrenalina liberada de la médula suprarrenal, y no la liberada del terminal nervioso simpático, la que active los receptores β_2.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

Hay dos tipos de receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos. Los primeros se encuentran en la placa motora terminal, en todos los ganglios autónomos y en las células cromafines de la médula suprarrenal. Los segundos están en todos los órganos efectores de la división parasimpática y en algunos de la división simpática.

Receptores nicotínicos

Los receptores nicotínicos se encuentran en varios lugares importantes: en la placa motora terminal del músculo esquelético, en todas las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático y en las células cromafines de la médula suprarrenal. La ACh es el agonista natural, que se libera en las motoneuronas y en todas las neuronas preganglionares.

La cuestión es si el receptor nicotínico en la placa motora terminal es idéntico al receptor nicotínico en el ganglio autónomo. Esto puede responderse examinando las acciones de fármacos que actúan como agonistas o antagonistas del receptor nicotínico. Los receptores nicotínicos en los dos lugares son realmente similares: ambos son activados por los agonistas de la ACh (nicotina y carbacol) y son antagonizados por el **curare**, un fármaco (v. tabla 2-2). Sin embargo, el **hexametonio**, otro antagonista del receptor nicotínico, bloquea el receptor nicotínico en el ganglio, pero no en la placa motora terminal. Por tanto, puede concluirse que los receptores de los dos lugares son similares, pero no idénticos. Esta distinción farmacológica predice que fármacos como el hexametonio actúen como bloqueantes ganglionares, pero no como bloqueantes neuromusculares.

Puede extraerse una segunda conclusión sobre los **bloqueantes ganglionares** como el hexametonio. Estos fármacos deberían inhibir los receptores nicotínicos en los *ganglios simpático* y *parasimpático* y, por tanto, deberían tener amplios efectos en la función autónoma. Sin embargo, para predecir las acciones de los bloqueantes ganglionares en un sistema orgánico concreto, es necesario saber si en ese órgano predomina el control simpático o el parasimpático. Por ejemplo, el **músculo liso vascular** *sólo* tiene inervación simpática, que produce vasoconstricción; por tanto, los bloqueantes ganglionares producen una relajación del músculo liso vascular y vasodilatación. (Es por esta propiedad que los bloqueantes ganglionares pueden usarse para tratar la hipertensión.) Por otro lado, los bloqueantes ganglionares alteran drásticamente la **función sexual masculina** porque ésta tiene un componente simpático (eyaculación) y parasimpático (erección).

El **mecanismo de acción** de los receptores nicotínicos, ya sea en la placa motora terminal o en los ganglios, se basa en el hecho de que este receptor de ACh también es un canal iónico de Na^+ y K^+. Cuando la ACh activa el receptor nicotínico, el canal se abre y a través suyo pasan Na^+ y K^+, a favor de sus gradientes electroquímicos respectivos.

La figura 2-8 muestra la función del receptor/canal nicotínico en dos estados: abierto y cerrado. El receptor nicotínico es una proteína integral de membrana celular que consta de cinco subunidades: dos α, una β, una δ y una γ. Las cinco subunidades forman un embudo alrededor de la boca de un núcleo central. Cuando *no hay ACh unida,* la boca del canal está cerrada. Cuando *se une ACh* a cada una de las dos subunidades α, se produce un cambio conformacional en todas las subunidades, abriendo el núcleo central del canal. Entonces el Na^+ y el K^+ fluyen a favor de sus gradientes electroquímicos respectivos (el Na^+ hacia el interior y el K^+ hacia el exterior de la célula), y cada ion intenta dirigir el potencial de membrana hasta su potencial de equilibrio. El potencial de membrana resultante está a medio camino entre los potenciales de equilibrio de Na^+ y K^+ (aproximadamente 0 milivoltios), que es un estado despolarizado.

Receptores muscarínicos

Los receptores muscarínicos se encuentran en todos los órganos efectores del sistema nervioso parasimpático: en el corazón, en el tracto gastrointestinal, en los bronquiolos, en la vejiga y en los órganos sexuales masculinos. Estos receptores también se encuentran en algunos órganos efectores del sistema nervioso simpático, en concreto, en las glándulas sudoríparas.

Algunos receptores muscarínicos tienen el mismo **mecanismo de acción** que los receptores α_1-adrenérgicos (v. fig. 2-6). En estos casos, la unión del agonista (ACh) al receptor muscarínico produce la disociación de la subunidad α de la proteína G, la activación de la **fosfolipasa C** y la formación de **IP_3** y diacilglicerol. El IP_3 libera el Ca^{2+} almacenado y el aumento del Ca^{2+}, junto con el diacilglicerol, produce las acciones fisiológicas específicas del tejido.

Otros receptores muscarínicos alteran los procesos fisiológicos por **acción directa de la proteína G**. En estos casos, no participa ningún otro segundo mensajero. Por ejemplo, cuando los receptores muscarínicos en el **nodo SA** cardíaco son activados por la ACh, activan una proteína G_i y liberan la subunidad α_i, que se une *directamente* a los canales de K^+ del nódulo SA. Cuando las subunidades α_i se unen a los canales de K^+, los canales se abren, reduciendo la frecuencia de despolarización del nodo SA y la frecuencia cardíaca. En este mecanismo no se produce estimulación ni inhibición de la adenilil ciclasa o de la fosfolipasa C y no interviene ningún segundo mensajero; en cambio, la proteína G_i actúa directamente sobre el canal iónico (cuadro 2-2).

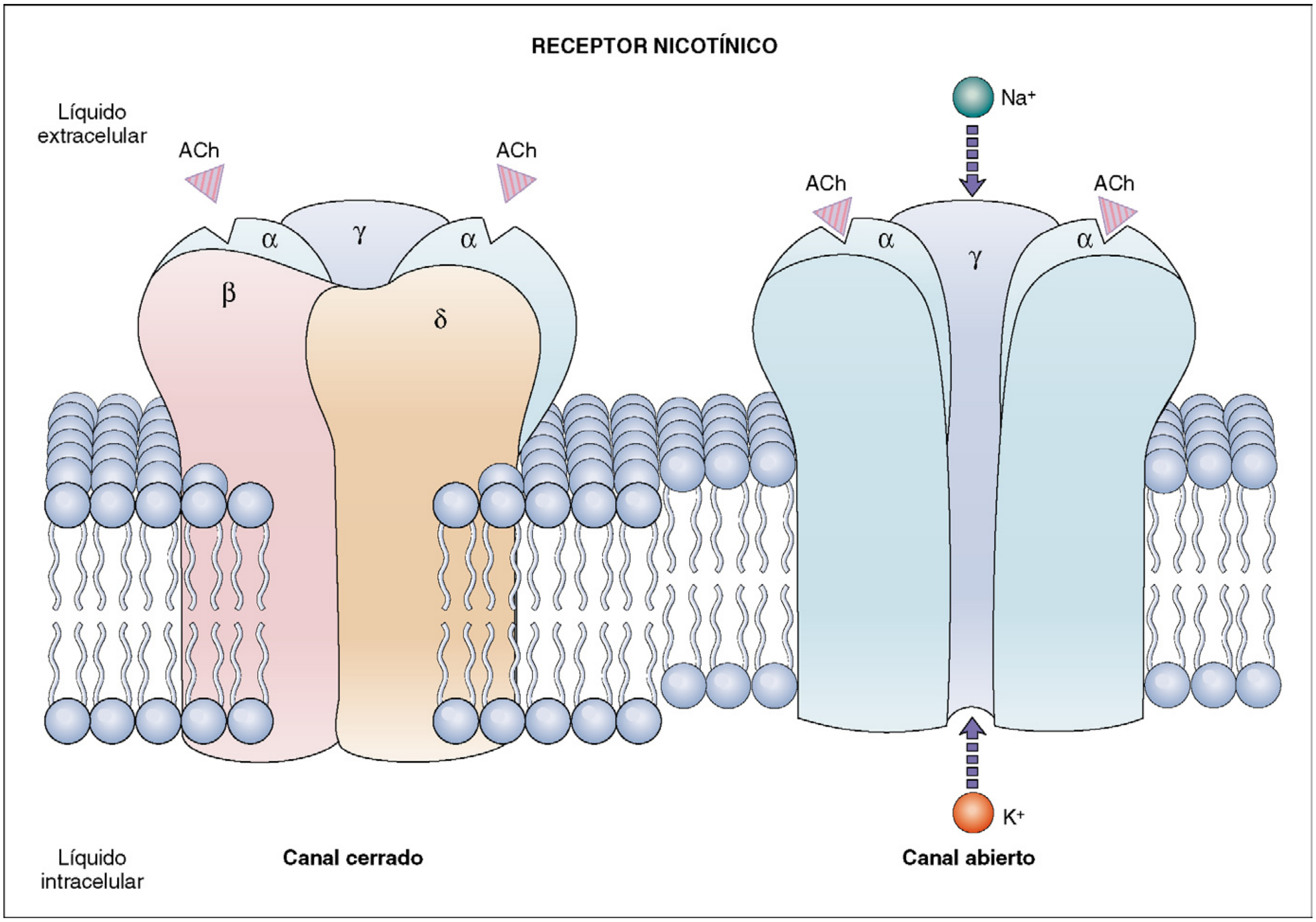


Figura 2-8 Mecanismo de acción de los receptores colinérgicos nicotínicos. El receptor nicotínico de la ACh es un canal iónico para Na^+ y K^+. El receptor tiene cinco subunidades: dos α, una β, una δ y una γ. ACh, acetilcolina. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH: Principles of Neural Science, 4th ed. New York, Elsevier, 2000.)

Resumen

- El sistema nervioso autónomo consta de dos grandes divisiones: la simpática y la parasimpática, que funcionan de forma coordinada para regular las funciones involuntarias. La división simpática es toracolumbar, dado su origen en la médula espinal. La división parasimpática es craneosacra, ya que se origina en el tronco encefálico y la médula espinal sacra.
- Las vías eferentes del sistema nervioso autónomo constan de una neurona preganglionar y una posganglionar que forman sinapsis en los ganglios autónomos. Los axones de las neuronas posganglionares discurren hacia la periferia para inervar los órganos efectores. La médula suprarrenal es un ganglio especializado de la división simpática; cuando se estimula, segrega catecolaminas a la circulación.
- Con frecuencia, la inervación simpática y parasimpática de los órganos o de los sistemas orgánicos tiene efectos recíprocos. Estos efectos están coordinados por centros autónomos del tronco encefálico. Por ejemplo, los centros autónomos del tronco encefálico controlan la frecuencia cardíaca al modular la actividad simpática y parasimpática del nodo SA.
- Los receptores de los neurotransmisores en el sistema nervioso autónomo son adrenérgicos o colinérgicos. Los receptores adrenérgicos se activan mediante las catecolaminas noradrenalina y adrenalina y los colinérgicos, por la ACh.
- Los receptores autónomos se acoplan a las proteínas G, que pueden ser estimuladoras (G_s) o inhibidoras (G_i). A su vez, las proteínas G activan o inhiben enzimas que se encargan de las acciones fisiológicas finales.

CUADRO 2-2 Fisiología clínica: tratamiento del mareo con un antagonista de los receptores muscarínicos

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer que tiene previsto hacer un crucero de 10 días solicita al médico un tratamiento para prevenir el mareo. El médico le receta escopolamina, un fármaco relacionado con la atropina, y le recomienda que la tome durante todo el crucero. Mientras está tomando el fármaco, la mujer no presenta ni náuseas ni vómitos, como era de esperar. Sin embargo, tiene la boca seca y presenta dilatación de las pupilas (midriasis), aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y problemas para orinar.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Igual que la atropina, la escopolamina bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos en los tejidos diana. En efecto, es un tratamiento eficaz para tratar el mareo, en cuya etiología intervienen los receptores muscarínicos del sistema vestibular. La fisiología de los receptores muscarínicos en los tejidos diana explica los efectos adversos que sufrió la paciente durante el tratamiento con escopolamina.

La *activación* de los receptores muscarínicos produce un aumento de la salivación, la constricción de las pupilas, el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y la contracción de la pared vesical durante la micción (v. tabla 2-2). Por tanto, se esperaría que la *inhibición* de los receptores muscarínicos con escopolamina causara los síntomas de descenso de la salivación (boca seca), dilatación de las pupilas (por la influencia sin oposición del sistema nervioso simpático en los músculos radiales), aumento de la frecuencia cardíaca y retraso del vaciado de orina (por la pérdida del tono contráctil de la pared vesical).

TRATAMIENTO. Suspender la escopolamina.

- El mecanismo de acción de los receptores adrenérgicos es el siguiente: los receptores α_1 actúan por activación de la fosfolipasa C y por formación de IP_3. Los receptores β_1 y β_2 actúan por activación de la adenilil ciclasa y formación de AMPc. Los receptores α_2 actúan a través de la inhibición de la adenilil ciclasa.
- El mecanismo de acción de los receptores colinérgicos es el siguiente: los receptores nicotínicos actúan como canales iónicos para Na^+ y K^+. Numerosos receptores muscarínicos tienen el mismo mecanismo de acción que los receptores α_1; algunos receptores muscarínicos comportan la acción directa de una proteína G en el mecanismo fisiológico.

Autoevaluación

Responda a cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *¿Cuál de las siguientes acciones está o están mediadas por los receptores β_2: aumento de la frecuencia cardíaca; contracción de esfínteres gastrointestinales; contracción del músculo liso vascular; dilatación de las vías respiratorias; relajación de la pared vesical?*

2 *Una mujer que está tomando atropina para tratar un trastorno gastrointestinal observa que sus pupilas están dilatadas. Esto puede ocurrir porque la atropina bloquea los receptores ______________ en el músculo ______________ del iris.*

3 *¿Cuál de los siguientes es/son característico/s del sistema nervioso parasimpático, pero no del sistema nervioso simpático: ganglios en o cerca de los tejidos diana; receptores nicotínicos en las neuronas posganglionares; receptores muscarínicos en algunos tejidos diana; receptores β_1 en algunos tejidos diana; neuronas colinérgicas preganglionares?*

4 *El propranolol disminuye la frecuencia cardíaca porque ______________ los receptores ______________ en el nodo sinoauricular del corazón.*

5 *¿Cuál de las siguientes acciones está/n mediadas por el mecanismo de la adenilil ciclasa: efecto del sistema nervioso parasimpático para aumentar la secreción de ácido gástrico; efecto de la adrenalina para aumentar la contractilidad cardíaca; efecto de la adrenalina para aumentar la frecuencia cardíaca; efecto de la acetilcolina para disminuir la frecuencia cardíaca; efecto de la acetilcolina para contraer las vías respiratorias; constricción del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos esplácnicos?*

6 *¿Qué enzima es la responsable de que la médula suprarrenal sintetice más adrenalina que noradrenalina?*

7 *Un hombre tiene un feocromocitoma que le ha producido una hipertensión grave. Antes de intervenirle para extirpar el tumor, recibe el fármaco equivocado, lo que aumenta aún más la presión arterial. Indique dos clases de fármacos que pueden haberse administrado por error para causar este aumento.*

LECTURAS RECOMENDADAS

Burnstock G, Hoyle CHV: Autonomic Neuroeffector Mechanisms. Newark, NJ, Harwood Academic Publishers, 1992.

Changeux J-P: The acetylcholine receptor: An «allosteric» membrane protein. Harvey Lect 75:85–254, 1981.

Gilman AG: Guanine nucleotide-binding regulatory proteins and dual control of adenylate cyclase. J Clin Invest 73:1–4, 1984.

Houslay MD, Milligan G: G Proteins as Mediators of Cellular Signalling Processes. New York, John Wiley, 1990.

Lefkowitz RJ, Stadel JM, Caron MG: Adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptors: Structure and mechanisms of activation and desensitization. Annu Rev Biochem 52:159–186, 1983.

Pick J: The Autonomic Nervous System: Morphological, Comparative, Clinical and Surgical Aspects. Philadelphia, JB Lippincott, 1970.

3

Neurofisiología

El sistema nervioso es una red compleja que permite al organismo comunicarse con el medio en el que vive. Dicha red incluye componentes sensoriales, que detectan cambios en los estímulos del medio, y componentes motores, que producen movimiento, contracción del músculo cardíaco y del músculo liso, y secreciones glandulares. Los componentes que integran el sistema nervioso reciben, almacenan y procesan la información sensorial, y después coordinan las respuestas motoras apropiadas.

Organización del sistema nervioso, 65
Características generales de los sistemas sensorial y motor, 68
Sistemas sensoriales, 69
Sistema somatosensorial y dolor, 75
Visión, 78
Audición, 86
Sistema vestibular, 89
Olfato, 92
Gusto, 94
Sistemas motores, 96
Funciones superiores del sistema nervioso, 105
Líquido cefalorraquídeo, 107
Resumen, 108
Autoevaluación, 109

Organización del sistema nervioso

Para comprender la neurofisiología es necesario comprender la organización del sistema nervioso y la disposición anatómica macroscópica de sus estructuras. Una presentación exhaustiva de la neuroanatomía podría necesitar un libro de texto completo. Por tanto, en este capítulo la anatomía se describirá brevemente, lo necesario para el contexto fisiológico.

El sistema nervioso consta del **sistema nervioso central (SNC),** que incluye el encéfalo y la médula espinal, y del **sistema nervioso periférico (SNP),** que incluye receptores sensoriales, nervios sensoriales y ganglios situados en el exterior del SNC. Ambos sistemas están profusamente comunicados entre sí.

También se puede distinguir entre las divisiones sensorial y motora del sistema nervioso. La **división sensorial o aferente** aporta información *hacia* el sistema nervioso, por lo general sobre fenómenos ocurridos en los receptores sensoriales de la periferia. Entre otros, esos receptores incluyen receptores visuales y auditivos, quimiorreceptores y receptores somatosensoriales (tacto). La información aferente se transmite después a niveles progresivamente superiores del sistema nervioso y, por último, a la corteza cerebral. La **división motora o eferente** transporta información *desde* el sistema nervioso a la periferia. Esta información eferente conduce a la contracción del músculo esquelético, liso y cardíaco o a la secreción de las glándulas endocrinas y exocrinas.

Para ilustrar y comparar las funciones de los sistemas sensorial y motor del sistema nervioso, consideremos un ejemplo del capítulo 2: la regulación de la presión arterial. Los barorreceptores de las paredes del seno carotídeo detectan la presión arterial. Esa información se transmite a través del nervio glosofaríngeo (IX par craneal) hasta el centro vasomotor del bulbo raquídeo (esa es la rama sensorial o aferente de la regulación de la presión arterial). En el bulbo, la presión sanguínea detectada se compara con un punto de ajuste y el centro vasomotor bulbar dirige los cambios en el flujo simpático y parasimpático hacia el corazón

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

y los vasos sanguíneos, que ajustan de manera apropiada la presión arterial (esa es la rama motora o aferente de la regulación de la presión arterial).

El SNC incluye el **encéfalo** y la **médula espinal.** La organización de las estructuras principales del SNC se muestra en las figuras 3-1 y 3-2. La figura 3-1 presenta las estructuras en sus posiciones anatómicas correctas y en la figura 3-2 se muestran a modo de esquema, lo que puede resultar más útil a fines de referencia.

Las partes principales del SNC son la médula espinal, el tronco del encéfalo (bulbo, protuberancia y mesencéfalo), el cerebelo, el diencéfalo (tálamo e hipotálamo) y los hemisferios cerebrales (corteza cerebral, sustancia blanca, ganglios basales, hipocampo y amígdala).

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal es la porción más caudal del SNC y se extiende desde la base del cráneo hasta la primera vértebra lumbar. Está segmentada, con 31 pares de nervios espinales que contienen nervios tanto **sensoriales** (aferentes) como **motores** (eferentes). Los nervios sensoriales transmiten información *hacia* la médula espinal desde la piel, las articulaciones, los músculos y los órganos viscerales de la periferia a través de las raíces dorsales y los ganglios de los pares craneales. Los nervios motores transmiten información *desde* la médula espinal hacia la periferia y comprenden nervios motores somáticos, que inervan el músculo esquelético, y nervios motores del sistema nervioso autónomo, que inervan el músculo cardíaco, el músculo liso, las glándulas y las células secretoras (v. cap. 2).

La información también viaja hacia arriba y hacia abajo en el interior de la médula espinal. Las **vías ascendentes** de la médula espinal transmiten información sensorial desde la periferia hasta niveles más altos del SNC. Las **vías descendentes** de la médula espinal transmiten información motora desde los niveles más altos del SNC hasta los nervios motores que inervan la periferia.

TRONCO DEL ENCÉFALO

El bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo se conocen en conjunto como tronco del encéfalo. Diez de los 12 pares craneales (III-XII PC) nacen en el tronco del encéfalo. Su función es transmitir información sensorial

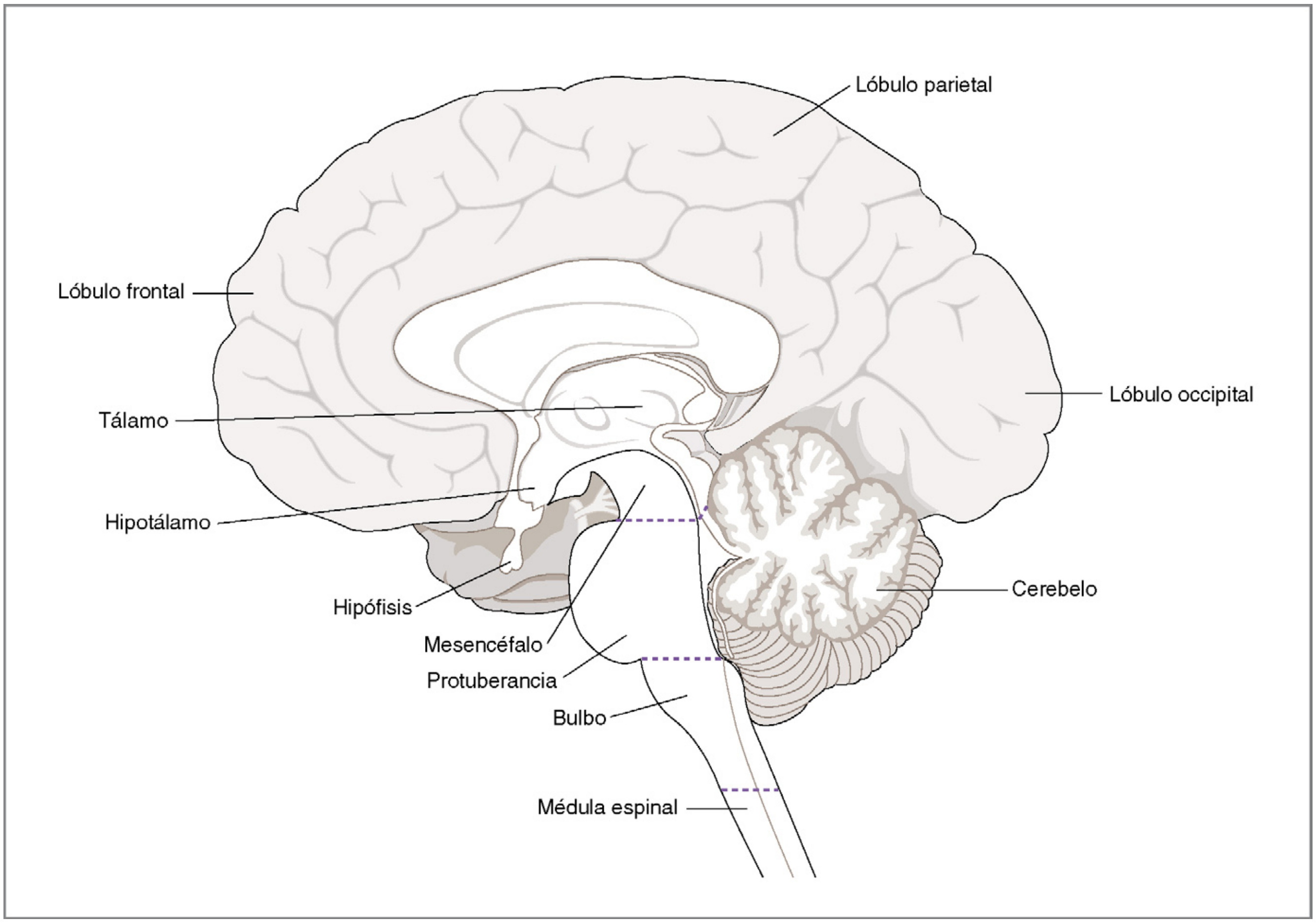


Figura 3-1 **Sección sagital media del encéfalo.** Se muestran las relaciones entre los lóbulos de la corteza cerebral, el cerebelo, el tálamo y el hipotálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal.

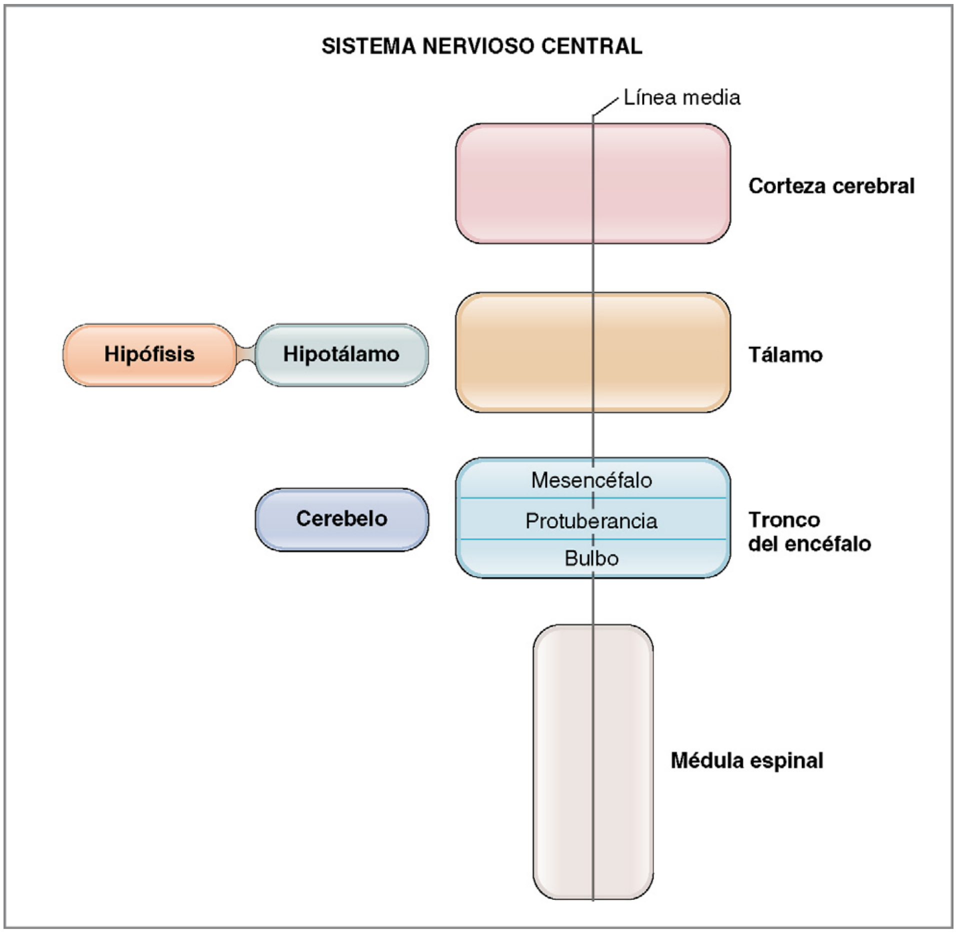


Figura 3-2 **Representación esquemática del sistema nervioso central.**

hasta el tronco del encéfalo e información motora hacia la periferia. Las partes del tronco del encéfalo son:

- El **bulbo** es la extensión rostral de la médula espinal. Contiene centros autónomos que regulan la respiración y la presión arterial, así como centros coordinadores de los reflejos de deglución, tos y vómito (v. cap. 2, fig. 2-5).
- La **protuberancia** ocupa una posición rostral al bulbo y, junto con los centros bulbares, contribuye al equilibrio y al mantenimiento de la postura, además de a la regulación de la respiración. Asimismo, la protuberancia transmite información desde los hemisferios cerebrales hasta el cerebelo.
- El **mesencéfalo** es rostral a la protuberancia y participa en el control de los movimientos oculares. También contiene núcleos conectores de los sistemas auditivo y visual.

CEREBELO

El cerebelo es una estructura foliada («en forma de hojas»), conectada con el tronco del encéfalo y en posición dorsal respecto a la protuberancia y el bulbo. Sus funciones comprenden la coordinación, planificación y ejecución del movimiento, el mantenimiento de la postura y la coordinación de los movimientos cefálicos y oculares. Así, el cerebelo, convenientemente situado entre la corteza cerebral y la médula espinal, integra información sensorial sobre la posición procedente de la médula espinal, la información motora procedente de la corteza cerebral y la información sobre el equilibrio procedente de los órganos vestibulares del oído interno.

TÁLAMO E HIPOTÁLAMO

El tálamo y el hipotálamo forman el **diencéfalo,** que significa «encéfalo intermedio». Esta denominación hace referencia a la posición del tálamo y el hipotálamo entre los hemisferios cerebrales y el tronco del encéfalo.

El **tálamo** procesa casi toda la información sensorial *que llega* a la corteza cerebral y casi toda la información motora *procedente* de la corteza cerebral hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal.

El **hipotálamo** se encuentra en posición ventral al tálamo y contiene centros reguladores de la temperatura corporal, de la ingesta de alimentos y del equilibrio hídrico. Es también una glándula endocrina que controla las secreciones hormonales de la hipófisis. Segrega hormonas liberadoras e inhibidoras de la liberación a la sangre portal hipofisaria, que provocan la liberación (o la inhibición de la liberación) de las hormonas de la hipófisis anterior. Contiene también los cuerpos celulares de las neuronas de la hipófisis posterior, que segregan hormona antidiurética (ADH) y oxitocina.

HEMISFERIOS CEREBRALES

Los hemisferios cerebrales constan de la corteza cerebral, la sustancia blanca subyacente y tres núcleos profundos (ganglios basales, hipocampo y amígdala). Sus funciones comprenden la percepción, las funciones motoras superiores, la cognición, la memoria y la emoción.

- **Corteza cerebral.** Es la superficie contorneada de los hemisferios cerebrales y consta de cuatro lóbulos: **frontal, parietal, temporal** y **occipital,** que están separados por surcos. La corteza cerebral recibe y procesa información sensorial e integra las funciones motoras. Las áreas sensoriales y motoras de la corteza se subdividen en «**primarias**», «**secundarias**» y «**terciarias**», según el nivel del procesamiento sensorial o motor. Las áreas primarias son las más directas y comportan el menor número de sinapsis; las terciarias requieren un procesamiento más complejo y utilizan un mayor número de sinapsis. Las **áreas de asociación** integran información diversa para la realización de acciones con un fin determinado. Por ejemplo, el área de asociación límbica interviene en la motivación, la memoria y las emociones. Los ejemplos siguientes ilustran esta nomenclatura: (1) la corteza motora *primaria* contiene las motoneuronas superiores, que se proyectan directamente hasta la médula espinal y activan las motoneuronas inferiores encargadas de la inervación del músculo esquelético. (2) Las cortezas sensoriales *primarias* constan de la corteza visual primaria, la corteza auditiva primaria y la corteza somatosensorial primaria, y reciben información desde los receptores sensoriales de la periferia con sólo unas pocas sinapsis intermedias. (3) Las áreas sensoriales y motoras *secundarias* y *terciarias* rodean a las áreas primarias y participan en el procesamiento más complejo mediante conexión a las áreas de asociación.
- **Ganglios basales, hipocampo y amígdala.** Hay tres núcleos profundos de los hemisferios cerebrales. Los **ganglios basales** comprenden el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Los ganglios basales reciben información desde todos los lóbulos de la corteza cerebral y se proyectan a través del tálamo hasta la corteza frontal para contribuir a la regulación de los movimientos. El **hipocampo** y la **amígdala** forman parte del sistema límbico. El hipocampo es el centro de la memoria y la amígdala, de las emociones y se comunica con el sistema nervioso autónomo a través del hipotálamo (p. ej., efecto de las emociones sobre la frecuencia del corazón, el tamaño de las pupilas y la secreción hormonal hipotalámica).

Características generales de los sistemas sensorial y motor

Antes de abordar las descripciones específicas de los principales sistemas sensoriales y motores, consideraremos algunas características organizativas comunes de los mismos. Aunque los detalles varían en cada sistema, esas características aparecen como un conjunto de temas recurrentes en la neurofisiología.

RELEVOS SINÁPTICOS

Las sinapsis más simples son conexiones uno a uno que consisten en un elemento presináptico (p. ej., motoneurona) y un elemento postsináptico (p. ej., fibra muscular esquelética). Sin embargo, en el sistema nervioso pueden encontrarse muchas sinapsis que son más complicadas y que emplean **núcleos de relevo** para integrar información convergente. Éstos se encuentran en todo el SNC, pero predominan sobre todo en el tálamo.

Los núcleos de relevo contienen varios tipos de neuronas, entre ellas las **interneuronas** locales y las **neuronas de proyección.** Estas últimas extienden axones largos hacia el exterior de los núcleos para formar sinapsis en otros núcleos de relevo o en la corteza cerebral. Casi toda la información que sale y entra en la corteza cerebral se procesa en los núcleos de relevo talámicos.

ORGANIZACIÓN TOPOGRÁFICA

Una de las características llamativas de los sistemas sensoriales y motores es la codificación de la información en **mapas neurales.** Por ejemplo, en el sistema somatosensorial se forma un **mapa somatotópico** en forma de una matriz de neuronas que reciben información *desde* lugares específicos del organismo y que envían información *hacia* determinados lugares. La codificación topográfica se conserva en todos los niveles del sistema nervioso, incluso en zonas tan altas como la corteza cerebral. Así, en el sistema somatosensorial, la información topográfica está representada como un homúnculo sensorial en la corteza cerebral (v. fig. 3-11). En el sistema visual, la representación topográfica se llama **retinotópica,** en el sistema auditivo se la conoce como **tonotópica,** etc.

DECUSACIONES

Casi todas las vías sensoriales y motoras son bilateralmente simétricas y la información cruza desde un lado (ipsolateral) hasta el otro lado (contralateral) del encéfalo o la médula espinal. Así, la actividad sensorial en un lado del cuerpo se transmite al hemisferio cerebral contralateral; de modo similar, la actividad motora de un lado del cuerpo es controlada por el hemisferio cerebral contralateral.

Sin embargo, no todas las vías se cruzan en el mismo nivel del SNC. Algunas lo hacen en la médula espinal

(p. ej., el dolor) y muchas se cruzan en el tronco del encéfalo. Esos cruces se denominan **decusaciones.** Las áreas del encéfalo que sólo contienen axones en decusación se denominan **comisuras;** por ejemplo, el cuerpo calloso es la comisura que conecta los dos hemisferios cerebrales.

Algunos sistemas son mixtos y constan de vías cruzadas y no cruzadas. Por ejemplo, en el sistema visual, la mitad de los axones procedentes de una retina cruzan al otro lado y la mitad permanecen en el mismo lado. Las fibras visuales que cruzan al otro lado lo hacen en el **quiasma óptico.**

TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS

Las fibras nerviosas se clasifican según su velocidad de conducción, que depende del tamaño de las fibras y de la presencia o ausencia de mielinización. Los efectos del diámetro de las fibras y la mielinización sobre la velocidad de conducción se detallan en el capítulo 1. Brevemente, cuanto más grande es la fibra, mayor es la velocidad de conducción. La velocidad de conducción también aumenta debido a la presencia de una vaina de mielina alrededor de la fibra nerviosa. Así, las fibras nerviosas mielinizadas grandes tienen las velocidades de conducción mayores, y las fibras nerviosas no mielinizadas pequeñas tienen las velocidades de conducción menores.

A partir de las diferencias en la velocidad de conducción, se establecen dos sistemas de clasificación. El primer sistema lo describieron Erlanger y Passer, se aplica a las fibras nerviosas *tanto* sensoriales (aferentes) como motoras (eferentes) y emplea una nomenclatura basada en las letras A, B y C. El segundo sistema lo describieron Lloyd y Hunt, se aplica *sólo* a las fibras nerviosas sensoriales y emplea los números romanos I, II, III y IV. La tabla 3-1 muestra un resumen de los tipos de fibras nerviosas en cada clasificación, ejemplos de cada tipo, información sobre el diámetro y la velocidad de conducción de las fibras, y sobre si las fibras están o no mielinizadas.

Sistemas sensoriales

VÍAS SENSORIALES

Los sistemas sensoriales reciben información del medio a través de receptores especializados en la periferia que transmiten dicha información hasta el SNC a través de una serie de neuronas y relevos sinápticos. La transmisión de la información sensorial sigue los pasos que se detallan a continuación (fig. 3-3):

1. **Receptores sensoriales.** Los estímulos del medio activan los receptores, cuya naturaleza varía entre una modalidad sensorial y la siguiente. En los sistemas visual, gustativo y auditivo, los receptores son células epiteliales especializadas. En los sistemas somatosensorial y olfativo, los receptores son neuronas de primer orden o aferentes primarias. Con independencia de estas diferencias, su función básica es la misma: convertir un estímulo (p. ej., ondas sonoras, ondas electromagnéticas o presión) en energía electroquímica. El proceso de conversión se denomina **transducción sensorial** y se lleva a cabo mediante la apertura o el cierre

Tabla 3-1 Clasificación de las fibras nerviosas

Clasificación	Tipo de fibra nerviosa	Ejemplo	Diámetro relativo	Velocidad de conducción relativa	Mielinización
Sensorial y motora	A alfa (Aα)	Motoneuronas α	Más grande	Más rápida	Sí
	A beta (Aβ)	Tacto, presión	Mediano	Mediana	Sí
	A gamma (Aγ)	Motoneuronas γ para los husos musculares (fibras intrafusales)	Mediano	Mediana	Sí
	A delta (Aδ)	Tacto, presión, temperatura, dolor rápido	Pequeño	Mediana	Sí
	B	Nervios autónomos preganglionares	Pequeño	Mediana	Sí
	C	Dolor lento; nervios autonómicos posganglionares; olfato	Más pequeño	Más lenta	No
Sólo sensorial	Ia	Husos musculares aferentes	Más grande	Más rápida	Sí
	Ib	Aferentes de los órganos tendinosos de Golgi	Más grande	Más rápida	Sí
	II	Aferentes secundarios de los husos musculares; tacto, presión	Mediano	Mediana	Sí
	III	Tacto, presión, dolor rápido, temperatura	Pequeño	Mediana	Sí
	IV	Dolor, temperatura; olfato	Más pequeño	Más lenta	No

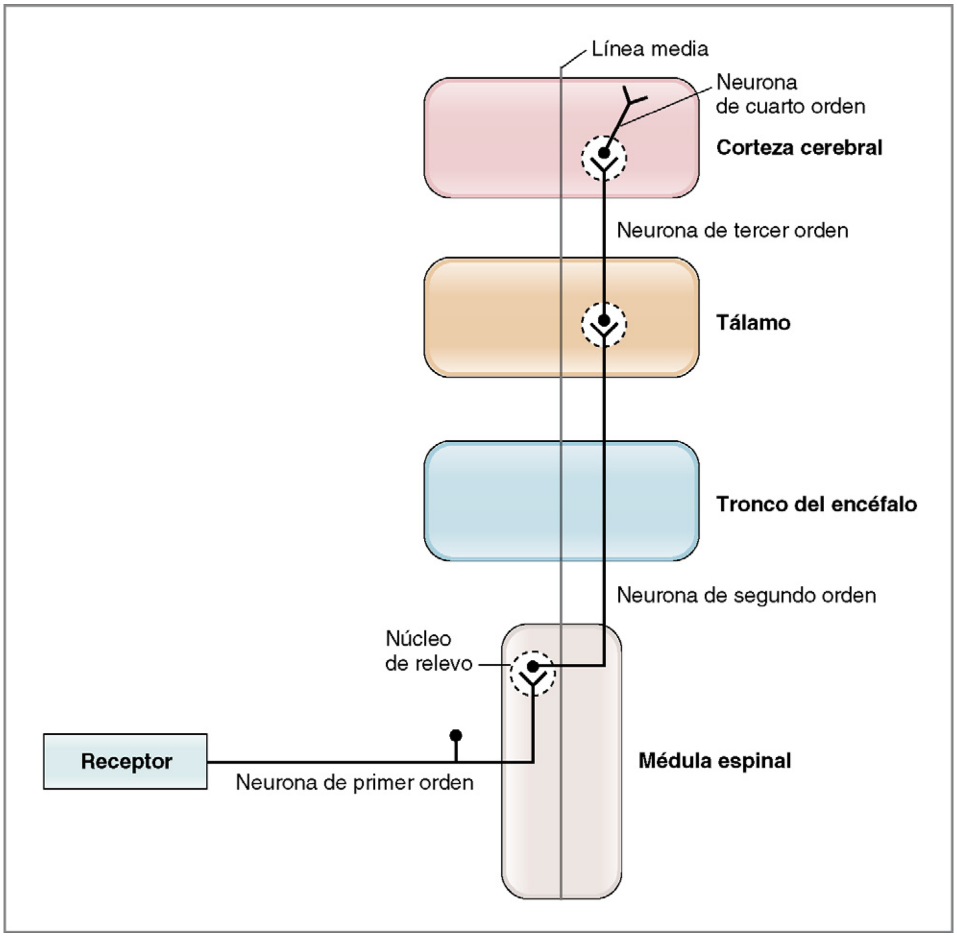


Figura 3-3 Esquema de las vías sensoriales en el sistema nervioso. La información se transmite a través de una serie de neuronas, desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral. Las sinapsis se forman en núcleos de relevo entre las neuronas de primero y de segundo orden, entre neuronas de segundo y de tercer orden, y entre neuronas de tercer y cuarto orden. Las neuronas de segundo orden cruzan la línea media en la médula espinal *(v. en el esquema)* o en el tronco del encéfalo *(no se muestra en el esquema),* de forma que la información de un lado del cuerpo es transmitida al tálamo y la corteza cerebral contralaterales.

de canales iónicos específicos que provocan un cambio en el potencial de membrana, con despolarización o hiperpolarización del receptor sensorial. Dicho cambio se denomina **potencial de receptor.**

A continuación la información se transmite al SNC a lo largo de una serie de neuronas aferentes sensoriales, que se denominan neuronas de primer, segundo, tercer y cuarto orden (v. fig. 3-3). El primer orden se refiere a las neuronas más próximas al receptor sensorial, mientras que las neuronas de orden superior son las que se encuentran más cerca del SNC.

2. **Neuronas aferentes sensoriales de primer orden.** La de primer orden es la neurona aferente sensorial primaria; en algunos casos (somatosensorial, olfato) también es la célula receptora. Cuando el receptor sensorial es una célula epitelial especializada, ésta establece sinapsis con una neurona de primer orden. Cuando el receptor es también la neurona aferente primaria, esa sinapsis es innecesaria. Por lo general, la neurona aferente primaria tiene su cuerpo celular en una raíz dorsal o ganglio de la médula espinal. Las excepciones son los sistemas auditivo, olfativo y visual.
3. **Neuronas aferentes sensoriales de segundo orden.** Las neuronas de primer orden establecen sinapsis con las de segundo orden en los **núcleos de relevo,** que están en la médula espinal o en el tronco del encéfalo. Normalmente, numerosas neuronas de primer orden establecen sinapsis con una neurona de segundo orden en el interior del núcleo de relevo. Las interneuronas también están en los núcleos de relevo y pueden ser excitadoras o inhibidoras. Esas interneuronas procesan y modifican la información sensorial recibida desde las neuronas de primer orden. Los axones de las neuronas de segundo orden salen del núcleo de relevo y ascienden al relevo siguiente, en el tálamo, donde establecen sinapsis con las neuronas de tercer orden. En su camino hacia el tálamo, los axones de esas neuronas de segundo orden **cruzan la línea media.** La decusación o cruce puede ocurrir en la médula espinal (v. fig. 3-3) o en el tronco del encéfalo (no se muestra).
4. **Neuronas aferentes sensoriales de tercer orden.** Las neuronas de tercer orden se suelen encontrar en núcleos de relevo del **tálamo.** También en este caso, numerosas neuronas de segundo orden establecen

sinapsis con una sola neurona de tercer orden. Los núcleos de relevo procesan la información que reciben a través de interneuronas locales, que pueden ser excitadoras o inhibidoras.

5. **Neuronas aferentes sensoriales de cuarto orden.** Las neuronas de cuarto orden se encuentran en el área sensorial apropiada de la corteza cerebral. Por ejemplo, en la vía auditiva, las neuronas de cuarto orden se encuentran en la corteza auditiva primaria; en la vía visual, esas neuronas están en la corteza visual primaria, y así sucesivamente. Como se ha señalado, en la corteza existen áreas secundarias y terciarias, así como áreas de asociación, y todas ellas integran la información sensorial compleja.

RECEPTORES SENSORIALES

Consideremos de nuevo el primer paso de la vía sensorial, en el que un estímulo del medio se traduce en una señal eléctrica en el receptor sensorial. Este apartado examina los diversos tipos de receptores sensoriales, los mecanismos de transducción sensorial, los campos receptores de neuronas sensoriales, la codificación sensorial y la adaptación de los receptores sensoriales.

Tipos de receptores

Hay cinco tipos de receptores, que se clasifican según el tipo de estímulo que los activa: mecanorreceptores, fotorreceptores, quimiorreceptores, termorreceptores y nociceptores. La tabla 3-2 enumera los receptores y aporta ejemplos y localizaciones de cada tipo.

Los **mecanorreceptores** se activan mediante presión o cambios de presión. Entre otros, incluyen los corpúsculos de Pacini en el tejido subcutáneo, los corpúsculos de Meissner en la piel glabra (tacto), los barorreceptores en el seno carotídeo (presión arterial) y las células pilosas del órgano de Corti (audición) y de los canales semicirculares (sistema vestibular). Los **fotorreceptores** se activan mediante la luz y son responsables de la visión. Los **quimiorreceptores** se activan mediante sustancias químicas y son necesarios para el buen funcionamiento del olfato, del gusto y para la detección de oxígeno y dióxido de carbono para control de la respiración. Los **termorreceptores** se activan mediante la temperatura o los cambios de temperatura y los **nociceptores** responden a los extremos de presión, temperatura o sustancias químicas nocivas.

Transducción sensorial y potenciales de receptor

La **transducción sensorial** es el proceso por el que un estímulo del medio (p. ej., presión, luz, sustancias químicas) activa un receptor y se convierte en energía eléctrica. La conversión suele comportar la apertura o el cierre de canales iónicos de la membrana del receptor, lo que provoca un flujo de iones (flujo de corriente) a través de la membrana. El flujo de corriente conduce después a un cambio en el potencial de membrana denominado **potencial de receptor,** que aumenta o reduce la probabilidad de que haya potenciales de acción. Los pasos siguientes tienen lugar cuando un estímulo activa un receptor sensorial:

1. El **estímulo** del medio interacciona con el receptor sensorial y provoca un cambio en sus propiedades. Un estímulo mecánico produce el *movimiento* del *mecano*rreceptor (p. ej., las ondas sonoras mueven las células pilosas en el órgano de Corti). Los fotones de luz son absorbidos por pigmentos en los *foto*rreceptores de la retina y provocan la fotoisomerización de la rodopsina (una sustancia química presente en la membrana del fotorreceptor). Los estimulantes químicos

Tabla 3-2 Tipos y ejemplos de receptores sensoriales

Tipo de receptor	Modalidad	Receptor	Localización
Mecanorreceptores	Tacto	Corpúsculo de Pacini	Piel
	Audición	Célula ciliada	Órgano de Corti
	Vestibular	Célula ciliada	Mácula, canal semicircular
Fotorreceptores	Visión	Bastones y conos	Retina
Quimiorreceptores	Olfato	Receptor olfativo	Mucosa olfativa
	Gusto	Botones gustativos	Lengua
	Po_2 arterial		Cuerpos aórticos y carotídeos
	pH del LCR		Bulbo ventrolateral
Termorreceptores	Temperatura	Receptores de frío	Piel
		Receptores de calor	Piel
Nociceptores	Extremos de dolor y temperatura	Nociceptores térmicos	Piel
		Nociceptores polimodales	Piel

LCR, líquido cefalorraquídeo; Po_2, presión parcial de oxígeno.

reaccionan con *quimio*rreceptores que activan proteínas G_s y adenilil ciclasa. En cada caso tiene lugar un *cambio* en el receptor sensorial.

2. Esos cambios producen la apertura o el cierre de los **canales iónicos** en la membrana del receptor sensorial, lo que da lugar a un cambio en el flujo de corriente iónica. Si éste se produce hacia adentro (es decir, las cargas positivas entran en la célula receptora), hay una despolarización. Si el flujo de corriente se produce hacia fuera (es decir, las cargas positivas salen de la célula), hay una hiperpolarización. El cambio resultante en el potencial de membrana (es decir, la despolarización o la hiperpolarización), es el llamado **potencial de receptor** o **potencial generador,** que *no* es un potencial de acción. Por otro lado, el potencial receptor aumenta o reduce la probabilidad de que tenga lugar un potencial de acción, según si es despolarizante o hiperpolarizante. Los potenciales de receptor son potenciales electrónicos graduados, cuya amplitud guarda relación con el tamaño del estímulo.

3. Si el potencial receptor es **despolarizante,** desplaza el potencial de membrana *hacia* el umbral y aumenta la probabilidad de que haya un potencial de acción (fig. 3-4). Puesto que los potenciales receptores son graduados en amplitud, un potencial de receptor despolarizante pequeño puede ser subumbral y, por tanto, insuficiente para dar lugar a un potencial de acción. Sin embargo, un estímulo más grande producirá un potencial receptor despolarizante mayor, y si alcanza o supera el umbral, tendrán lugar los potenciales de acción. Si el potencial receptor es **hiperpolarizante** (no se muestra), desplaza el potencial de membrana *lejos* del umbral, reduciendo siempre la probabilidad de que ocurran potenciales de acción.

Campos receptores

Un campo receptor define una *zona del organismo cuya estimulación provoca un cambio en la frecuencia de activación de una neurona sensorial*. El cambio de la frecuencia de activación puede ser un aumento *o* una disminución; por tanto, los campos receptores se describen como **excitadores** (si dan lugar a un aumento de la frecuencia de activación de una neurona sensorial) o **inhibidores** (si lo que ocurre es una disminución).

Hay campos receptores para neuronas de primer, segundo, tercer y cuarto órdenes. Por ejemplo, el campo receptor de una neurona de segundo orden es el área de receptores en la periferia que provoca un cambio en la frecuencia de activación de *esa* neurona de segundo orden.

El tamaño de los campos receptores es variable (fig. 3-5). Cuanto más pequeño es el campo receptor, con más precisión se puede localizar o identificar la sensación. Generalmente, cuanto más alto es el orden de la neurona del SNC, más complejo es el campo receptor, puesto que son más las neuronas que convergen en los núcleos de relevo de cada nivel. Así, las neuronas sensoriales de primer orden tienen los campos receptores más simples, y las neuronas sensoriales de cuarto orden, los más complejos.

Como se ha comentado, los campos receptores pueden ser excitadores o inhibidores y el patrón de ambos tipos de campos transmite información *adicional* al SNC. La figura 3-6 ilustra uno de estos patrones para una neurona de segundo orden. El campo receptor en la piel para esa

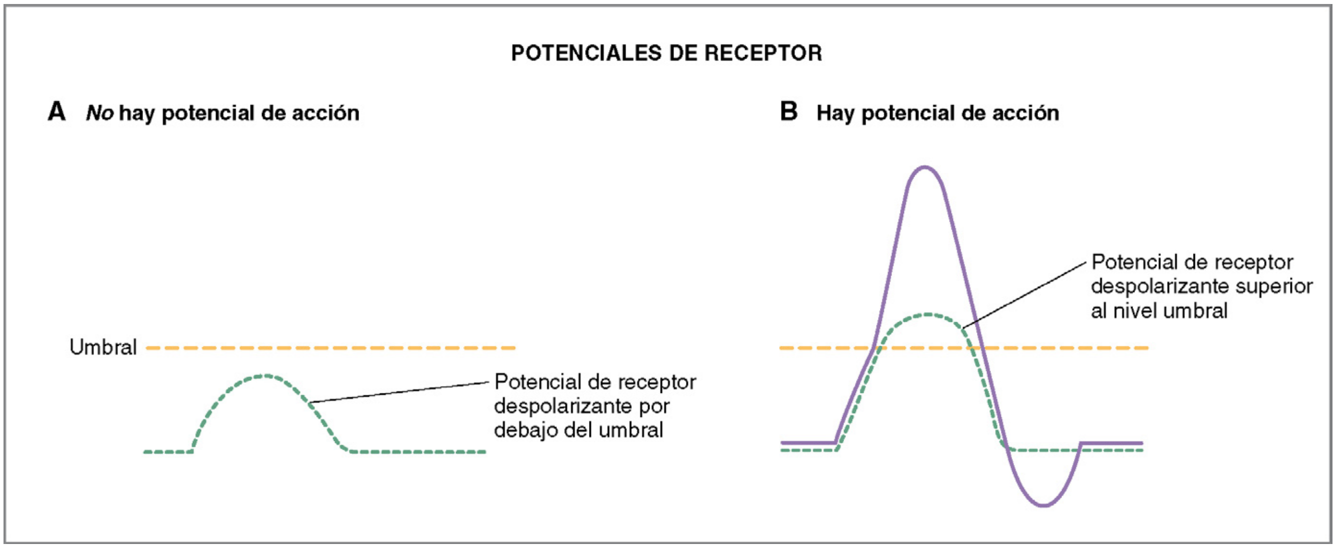


Figura 3-4 Potenciales de receptor en las células receptoras sensoriales. Los potenciales de receptor pueden ser despolarizantes *(v. en el esquema)* o hiperpolarizantes *(no se muestra en el esquema).* **A,** Si un potencial de receptor despolarizante no lleva el potencial de la membrana al umbral, no hay un potencial de acción; **B,** Si un potencial de receptor despolarizante lleva el potencial de membrana al umbral, tiene lugar un potencial de acción en el receptor sensorial.

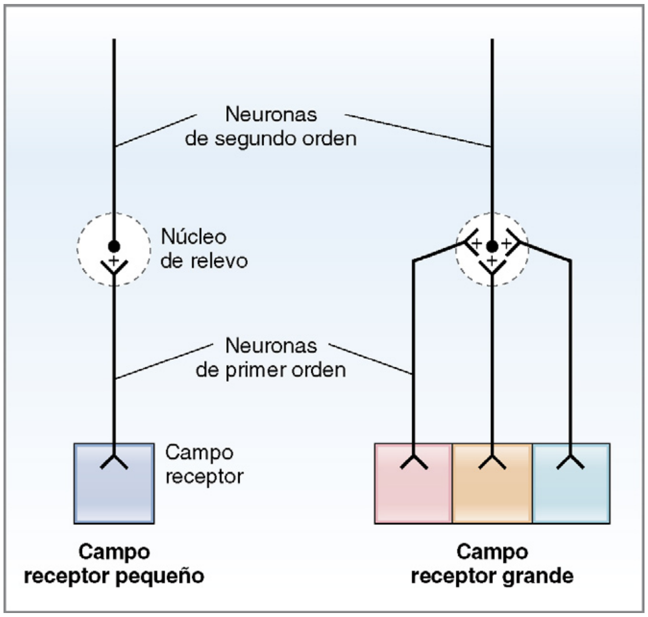


Figura 3-5 **Tamaño de los campos de receptor de las neuronas sensoriales.**

neurona en particular tiene una región central de excitación, limitada a ambos lados por regiones de inhibición. Toda la información entrante se procesa en núcleos de relevo de la médula espinal o el tronco del encéfalo. Las zonas de inhibición intervienen en un fenómeno llamado **inhibición lateral** y ayudan a la localización exacta del estímulo mediante la definición de sus límites y proporcionando un borde de contraste.

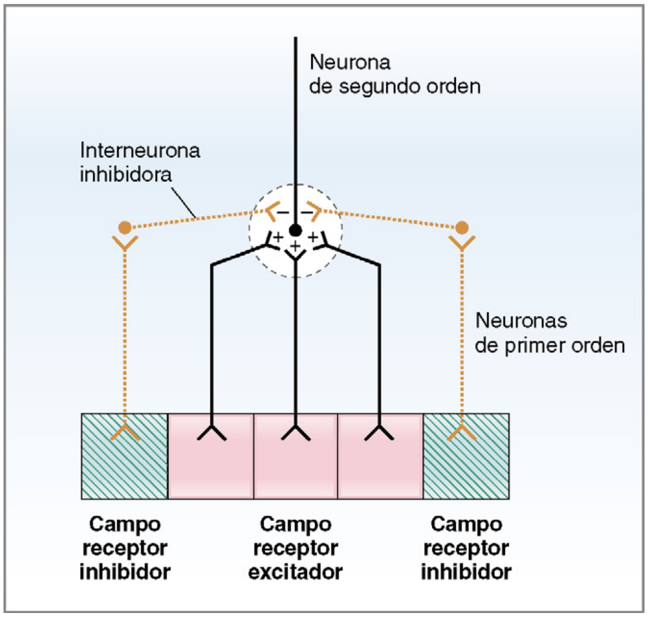


Figura 3-6 **Campos receptores excitadores e inhibidores de las neuronas sensoriales.**

Codificación sensorial

Las neuronas sensoriales son responsables de la codificación de los estímulos procedentes del medio. La codificación comienza cuando el estímulo es traducido por los receptores sensoriales y continúa cuando la información se transmite progresivamente a niveles más altos del SNC. Uno o más aspectos del estímulo se codifican y se interpretan. Por ejemplo, al ver una bola roja se codifican su tamaño, su localización, su color y su profundidad. Las características que pueden ser codificadas son la modalidad sensorial, la localización espacial, la frecuencia, la intensidad, el umbral y la duración del estímulo.

- La **modalidad** del estímulo es codificada con frecuencia por **líneas etiquetadas,** que consisten en vías de neuronas sensoriales *dedicadas a esa modalidad*. Así, la vía de neuronas dedicadas a la visión comienza con los fotorreceptores de la retina. Esa vía no es activada por estímulos somatosensoriales, auditivos ni olfativos. Estas modalidades tienen sus *propias* líneas etiquetadas.
- La **localización** del estímulo es codificada por el campo receptor de neuronas sensoriales y puede ser potenciada por inhibición lateral, como ya se ha mencionado.
- El **umbral** es el estímulo mínimo que se puede detectar. El umbral se aprecia mejor en el contexto del potencial de receptor. Si un estímulo lo bastante importante para producir un potencial de receptor despolarizador que alcance el umbral, se detectará. Los estímulos subumbral menores no se detectan.
- La **intensidad** se codifica de tres modos: (1) Mediante el número de receptores activados, así, los estímulos mayores activarán más receptores y producirán respuestas mayores que los estímulos pequeños. (2) Por diferencias en las frecuencias de activación de las neuronas sensoriales en la vía. (3) Mediante la activación de diferentes tipos de receptores. Así, el contacto ligero con la piel activaría sólo mecanorreceptores, mientras que un estímulo intenso perjudicial para la piel activaría mecanorreceptores y nociceptores. El estímulo intenso se detectará no sólo como más fuerte, sino también como de una modalidad diferente.
- La información sobre el estímulo también se codifica en **mapas neurales** formados por grupos de neuronas que reciben información procedente de distintos lugares del cuerpo (mapas somatotópicos), de diferentes lugares de la retina (mapas retinotópicos) o de diferentes frecuencias sonoras (mapas tonotópicos).
- La información sobre otros estímulos se codifica en el **patrón de impulsos nerviosos.** Algunos de esos códigos se basan en la frecuencia media de descarga, otros en la duración de la activación y otros en el patrón temporal de activación. La frecuencia del estímulo puede codificarse directamente en los intervalos entre descargas de las neuronas sensoriales (llamados intervalos entre picos).

- La **duración** del estímulo es codificada por la duración de la activación de las neuronas sensoriales. Sin embargo, en el caso de un estímulo prolongado, los receptores se «adaptan» al estímulo y cambian sus frecuencias de activación. Las neuronas sensoriales pueden mostrar una adaptación rápida o lenta.

Adaptación de los receptores sensoriales

Los receptores sensoriales «se adaptan» a los estímulos. Esta **adaptación** se observa cuando se aplica un estímulo constante durante un período. Inicialmente, la frecuencia de los potenciales de acción es alta, pero conforme pasa el tiempo disminuye, aunque el estímulo continúe (fig. 3-7). El patrón de adaptación difiere entre los distintos tipos de receptores. Algunos de ellos son **fásicos,** lo que significa que se adaptan con rapidez al estímulo (p. ej., corpúsculos de Pacini) y otros son **tónicos,** es decir, se adaptan al estímulo con lentitud (p. ej., receptores de Merkel).

La base fisiológica para la adaptación también se ilustra en la figura 3-7. Se muestran dos tipos de receptores: uno fásico y uno tónico. Se aplica un estímulo (p. ej., presión) *(inicio, on)* y después se elimina *(final, off)*. Mientras el estímulo se aplica, se miden el potencial de receptor y la frecuencia de los potenciales de acción. En la figura, los potenciales de acción aparecen como «picos».

- Los **receptores fásicos** se ilustran mediante el **corpúsculo de Pacini,** que detecta los cambios rápidos en el estímulo o las **vibraciones.** Esos receptores se adaptan con rapidez a un estímulo constante y principalmente detectan el **inicio** y el **final** de un estímulo y cuando éste es cambiante. El receptor fásico responde pronto al inicio del estímulo con un potencial de receptor despolarizante que sitúa el potencial de membrana por encima del umbral. A continuación, sigue una ráfaga corta de potenciales de acción. Después, el potencial de receptor disminuye por debajo del umbral y, aunque el estímulo continúe, no se producen potenciales de acción (es decir, hay silencio). Cuando el estímulo finaliza, el receptor se activa otra vez, ya que el potencial de receptor se despolariza hasta el umbral y produce una segunda ráfaga corta de potenciales de acción.
- Los **mecanorreceptores** (p. ej., receptores de Merkel) en la piel que detectan la **presión mantenida** son ejemplos de **receptores tónicos.** En comparación con los corpúsculos de Pacini (que detectan la vibración con su respuesta rápida inicio-final *[on/off],*

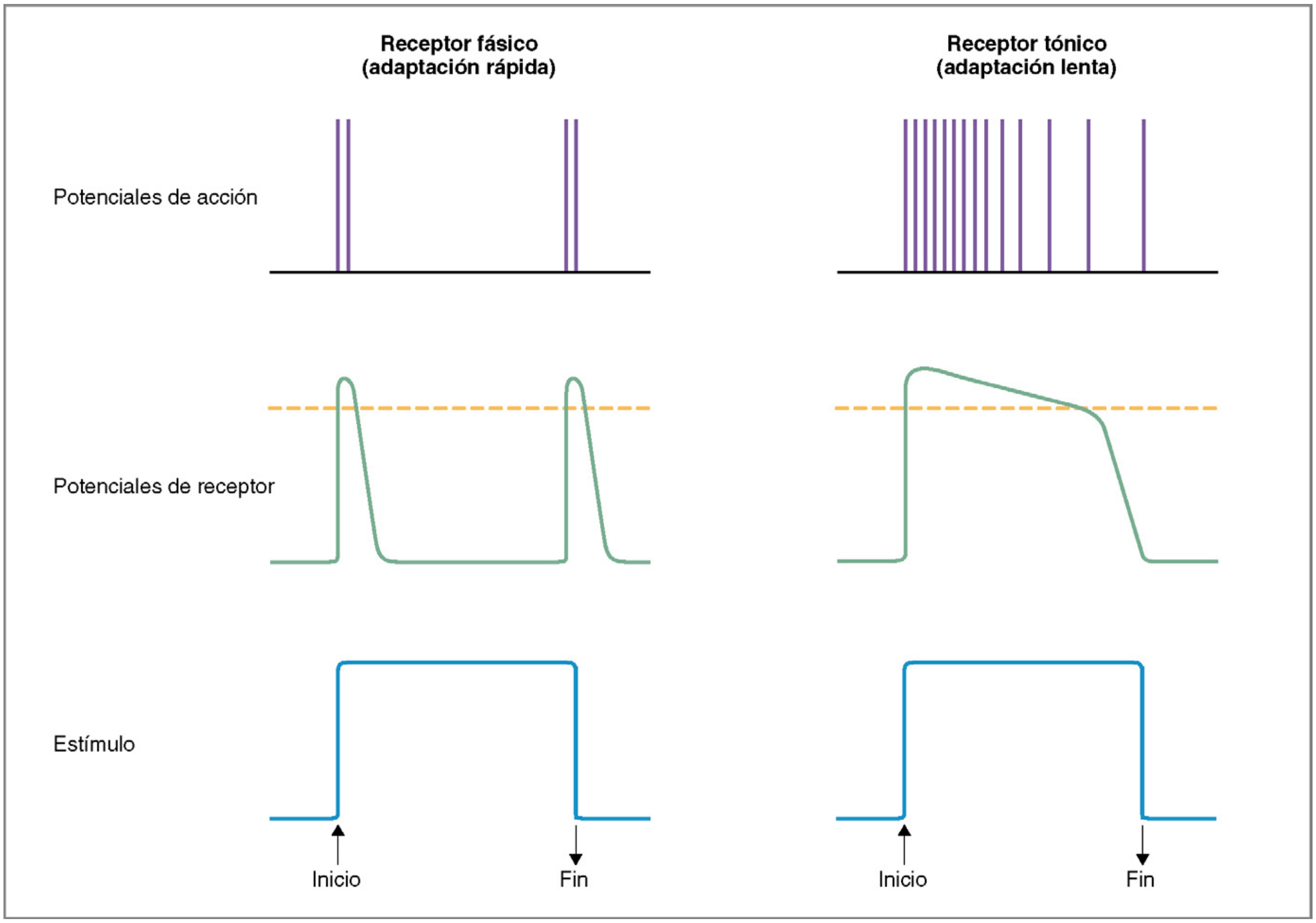


Figura 3-7 Respuesta de los mecanorreceptores fásicos y tónicos.

los mecanorreceptores tónicos están diseñados para codificar la duración y la intensidad del estímulo. El receptor tónico responde al inicio del estímulo con un potencial de receptor despolarizante que lleva la membrana al umbral y origina una larga serie de potenciales de acción. A diferencia del corpúsculo de Pacini, cuyo potencial de receptor retorna con rapidez al valor basal, aquí el potencial de receptor permanece despolarizado durante una parte mayor del período de estímulo, y los potenciales de acción continúan. Una vez que el potencial de receptor comienza a repolarizarse, la frecuencia de potenciales de acción disminuye y finalmente hay silencio. Los receptores tónicos codifican la **intensidad del estímulo:** a mayor intensidad, más grande es el potencial de receptor despolarizante y mayor es la probabilidad de que haya potenciales de acción. Así, los receptores tónicos también codifican la **duración del estímulo.** Cuanto más dura el estímulo, más prolongado es el período en el que el potencial de receptor supera el umbral.

Sistema somatosensorial y dolor

El sistema somatosensorial procesa información sobre el tacto, la posición, el dolor y la temperatura. Los receptores que intervienen en la transducción de esas sensaciones son los mecanorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores. Hay dos vías para la transmisión de información somatosensorial al SNC: el sistema de la columna dorsal y el sistema anterolateral. El primero procesa las sensaciones de tacto fino, presión, discriminación entre dos puntos, vibración y propiocepción (posición del miembro). El sistema anterolateral procesa las sensaciones de dolor, temperatura y tacto ligero.

TIPOS DE RECEPTORES SOMATOSENSORIALES

Los receptores somatosensoriales se clasifican según la sensación específica que codifican. Los principales grupos de receptores son los **mecanorreceptores** (para el tacto y la propiocepción), los **termorreceptores** (para la temperatura) y los **nociceptores** (para el dolor o los estímulos nocivos).

Mecanorreceptores

Los mecanorreceptores se subdividen en diferentes tipos, según la clase de presión o la cualidad propioceptiva que codifican. Algunos tipos de mecanorreceptores se encuentran en la piel glabra y otros en la piel pilosa. Los mecanorreceptores se describen en la tabla 3-3, según su localización en la piel o el músculo, el tipo de adaptación que muestran y la sensación que codifican, y se representan en la figura 3-8.

Una característica importante de cada receptor es el tipo de adaptación que muestra. Entre los diferentes mecanorreceptores, la adaptación varía desde «muy rápida» (p. ej., corpúsculo de Pacini), hasta «rápida» (p. ej., corpúsculo de Meissner y folículos pilosos) y «lenta» (p. ej., corpúsculo de Ruffini, receptores de Merkel y discos táctiles). Los **receptores de adaptación muy rápida** y **rápida** detectan los *cambios en el estímulo,* y por tanto, los cambios en la velocidad. Los **receptores de adaptación lenta** responden a la intensidad y a la duración del estímulo.

- ♦ **Corpúsculos de Pacini.** Son receptores encapsulados en las capas subcutáneas de la piel glabra y vellosa y en el músculo y los mecanorreceptores que se adaptan con mayor rapidez. Debido a su respuesta *on/off* muy rápida, pueden detectar los cambios en la velocidad del estímulo y codifican la sensación de **vibración.**
- ♦ **Corpúsculos de Meissner.** También son receptores encapsulados presentes en la dermis de la piel glabra, sobre todo en las yemas de los dedos, en los labios y en otros lugares donde la discriminación táctil es especialmente buena. Tienen campos receptores pequeños y se pueden emplear para **distinguir entre dos puntos.** Son receptores de adaptación rápida que codifican la discriminación entre dos puntos, la localización precisa, el golpeteo y el aleteo.
- ♦ **Folículos pilosos.** Son grupos de fibras nerviosas que están alrededor de los folículos pilosos en la piel pilosa. Cuando el vello se desplaza, los receptores de los folículos pilosos se excitan. Esos receptores también son de adaptación rápida y detectan la **velocidad** y la dirección del movimiento a través de la piel.

Tabla 3-3 Tipos de mecanorreceptores

Tipo de mecanorreceptor	Localización	Adaptación	Sensibilidad codificada
Corpúsculo de Pacini	Subcutánea; intramuscular	Muy rápidamente	Vibración, golpeteo
Corpúsculo de Meissner	Piel glabra	Rápidamente	Discriminación entre punto, golpeteo, aleteo
Folículos pilosos	Piel pilosa	Rápidamente	Velocidad, dirección del movimiento
Corpúsculos de Ruffini	Piel pilosa	Lentamente	Estiramiento, rotación articular
Receptores de Merkel	Piel glabra	Lentamente	Muesca vertical de la piel
Discos táctiles	Piel pilosa	Lentamente	Muesca vertical de la piel

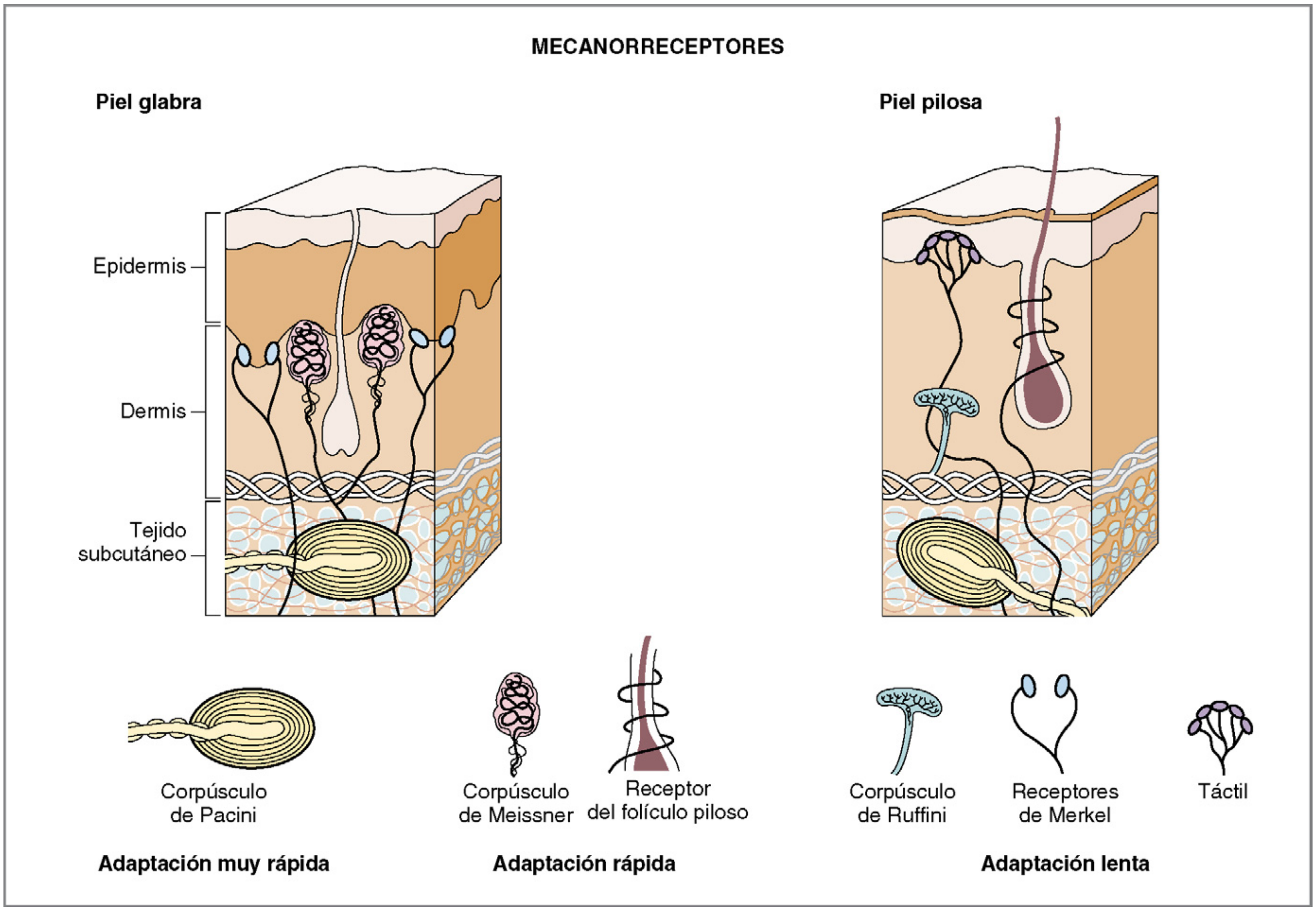

MECANORRECEPTORES
Piel glabra
Piel pilosa
Epidermis
Dermis
Tejido subcutáneo
Corpúsculo de Pacini
Corpúsculo de Meissner
Receptor del folículo piloso
Corpúsculo de Ruffini
Receptores de Merkel
Táctil
Adaptación muy rápida
Adaptación rápida
Adaptación lenta

Figura 3-8 **Tipos de mecanorreceptores de la piel glabra y la pilosa.** (Modificado de Schmidt RF: Fundamentals of Sensory Physiology, 3rd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1986.)

- **Corpúsculos de Ruffini.** Se encuentran en la dermis de la piel glabra y pilosa y en las cápsulas de las articulaciones. Tienen campos receptores grandes y son estimulados al estirar la piel. El estímulo puede estar a cierta distancia de los receptores que activa. Los corpúsculos de Ruffini son de adaptación lenta. Cuando se estira la piel, los receptores se activan con rapidez y después se adaptan lentamente a un nuevo nivel de activación que se corresponde con la intensidad del estímulo. Detectan el **estiramiento** y la rotación articular.
- **Receptores de Merkel y discos táctiles.** Los receptores de Merkel son de adaptación lenta, se encuentran en la piel glabra y tienen campos receptores muy pequeños. Detectan las **indentaciones** verticales de la piel y su respuesta es proporcional a la intensidad del estímulo. Los discos táctiles son similares a los receptores de Merkel pero no están en la piel glabra, sino en la pilosa.

Termorreceptores

Son receptores de adaptación lenta que detectan cambios de la temperatura cutánea. Existen receptores para el frío y para el calor (fig. 3-9) y cada tipo detecta una amplia gama de temperaturas, con cierta superposición en el intervalo de temperaturas moderadas (p. ej., a 36 °C se activan ambos receptores). Cuando la piel se calienta por encima de dicha temperatura, los receptores del frío se inactivan, y cuando se enfría por debajo de 36 °C, se inactivan los receptores del calor.

Si la temperatura cutánea aumenta hasta resultar nociva (por encima de 45 °C), los receptores del calor se inactivan; así, no transducen el dolor causado por las temperaturas extremas. Por encima de 45 °C se activan los nociceptores polimodales y, de forma similar, las temperaturas extremadamente frías (de congelación) también activan los nociceptores.

Nociceptores

Los nociceptores responden a estímulos nocivos que pueden producir daño hístico y son de dos clases principales: térmicos (o mecánicos) y polimodales. Los **nociceptores térmicos o mecánicos** están inervados por fibras nerviosas aferentes delta A finamente mielinizadas y responden a estímulos mecánicos como el dolor agudo o punzante. Los **nociceptores polimodales** están inervados por fibras

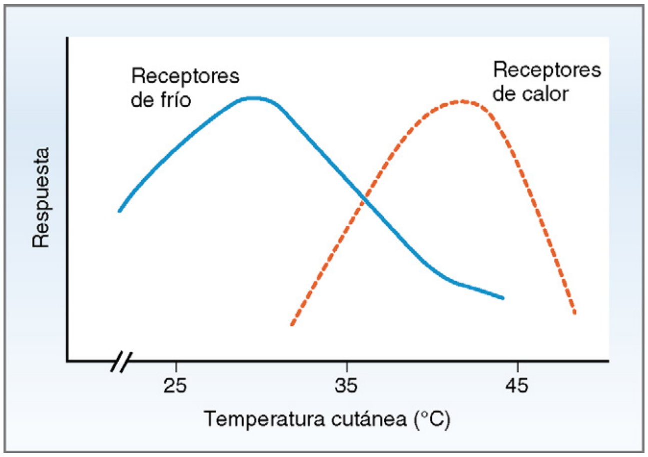


Figura 3-9 **Perfiles de respuesta de los receptores de temperatura cutáneos.**

C no mielinizadas y responden a estímulos mecánicos o químicos, y de calor o frío de alta intensidad.

La piel dañada libera diversas sustancias químicas, entre ellas bradiquinina, prostaglandinas, sustancia P, K^+ y H^+, que inician la **respuesta inflamatoria.** Los vasos sanguíneos se vuelven permeables y, en consecuencia, aparecen edema local y enrojecimiento de la piel. Las células mastoides próximas al lugar de la lesión liberan histamina, que activa directamente los nociceptores. Además, los axones de los nociceptores liberan sustancias que los sensibilizan a estímulos que antes no eran ni nocivos ni dolorosos. Este proceso de sensibilización se denomina **hiperalgesia** y explica diversos fenómenos, entre ellos la reducción del umbral de dolor.

VÍAS SOMATOSENSORIALES

Existen dos vías para la transmisión de información somatosensorial al SNC: el sistema de la columna dorsal y el sistema anterolateral o espinotalámico (fig. 3-10). Cada vía sigue el patrón general ya descrito para los sistemas sensoriales.

1. La **neurona de primer orden** en la vía somatosensorial es la neurona aferente primaria. El cuerpo celular de las neuronas aferentes primarias está en los ganglios de la raíz dorsal o en los ganglios craneales, y sus axones establecen sinapsis con las células receptoras somatosensoriales (es decir, los mecanorreceptores). El receptor transduce la señal y la neurona aferente primaria la transmite al SNC.
2. La **neurona de segundo orden** está en la médula espinal (sistema anterolateral) o en el tronco del encéfalo (sistema de la columna dorsal). Este tipo de neuronas reciben información de las de primer orden y transmiten dicha información al tálamo. Los axones de las neuronas de segundo orden **cruzan la línea media** en la médula espinal o en el tronco del encéfalo y ascienden hasta el tálamo. Esa decusación significa que la información somatosensorial de un lado del cuerpo se recibe en el tálamo contralateral.
3. La **neurona de tercer orden** se encuentra en uno de los núcleos somatosensoriales del tálamo. El tálamo posee una organización somatotópica de la información somatosensorial.
4. La **neurona de cuarto orden** está en la corteza somatosensorial, llamada S1 y S2. La información compleja es integrada por las neuronas de orden superior en la corteza somatosensorial y otras áreas corticales de asociación. La corteza somatosensorial S1 tiene una representación somatotópica o «mapa» similar a la del tálamo. Ese mapa del cuerpo se conoce como **homúnculo somatosensorial** (fig. 3-11). Las áreas más grandes de representación del cuerpo corresponden a la cara, las manos y los dedos de las manos, que están densamente inervados por nervios somatosensoriales y donde la sensibilidad es mayor. El homúnculo sensorial ilustra el «lugar» donde se codifica la información somatosensorial.

Sistema de la columna dorsal

El sistema de la columna dorsal transmite información somatosensorial sobre **tacto discriminativo, presión, vibración, discriminación entre dos puntos** y **propiocepción.** El sistema de la columna dorsal consiste principalmente en fibras nerviosas de los grupos I y II. Las neuronas de primer orden tienen sus cuerpos celulares en las células de los ganglios de la raíz dorsal o en las de los ganglios de los pares craneales, y ascienden en posición ipsolateral hasta el **núcleo de Goll** (parte inferior del cuerpo) o el **núcleo cuneiforme** (parte superior del cuerpo) en el bulbo raquídeo. En el bulbo, las neuronas de primer orden establecen sinapsis con neuronas de segundo orden que *cruzan la línea media*. Las neuronas de segundo orden ascienden hasta el tálamo contralateral, donde establecen sinapsis con neuronas de tercer orden, que a su vez ascienden hasta la corteza somatosensorial y establecen sinapsis con neuronas de cuarto orden.

Sistema anterolateral

El sistema anterolateral (espinotalámico) transmite información somatosensorial sobre el **dolor,** la **temperatura** y el **tacto ligero** y consiste principalmente en fibras del grupo III y del grupo IV. (Recuérdese que las fibras del grupo IV tienen las velocidades de conducción más lentas de todos los nervios sensoriales.) En el sistema anterolateral, las neuronas de primer orden tienen sus cuerpos celulares en el asta dorsal y establecen sinapsis en los termorreceptores y los nociceptores de la piel. Las neuronas de primer orden establecen sinapsis con las neuronas de segundo orden en la médula espinal. Las neuronas de segundo orden *cruzan la línea media* en la médula espinal y ascienden hasta el tálamo contralateral. En el tálamo, las neuronas de segundo orden establecen sinapsis con las neuronas de tercer orden, que ascienden hasta la corteza

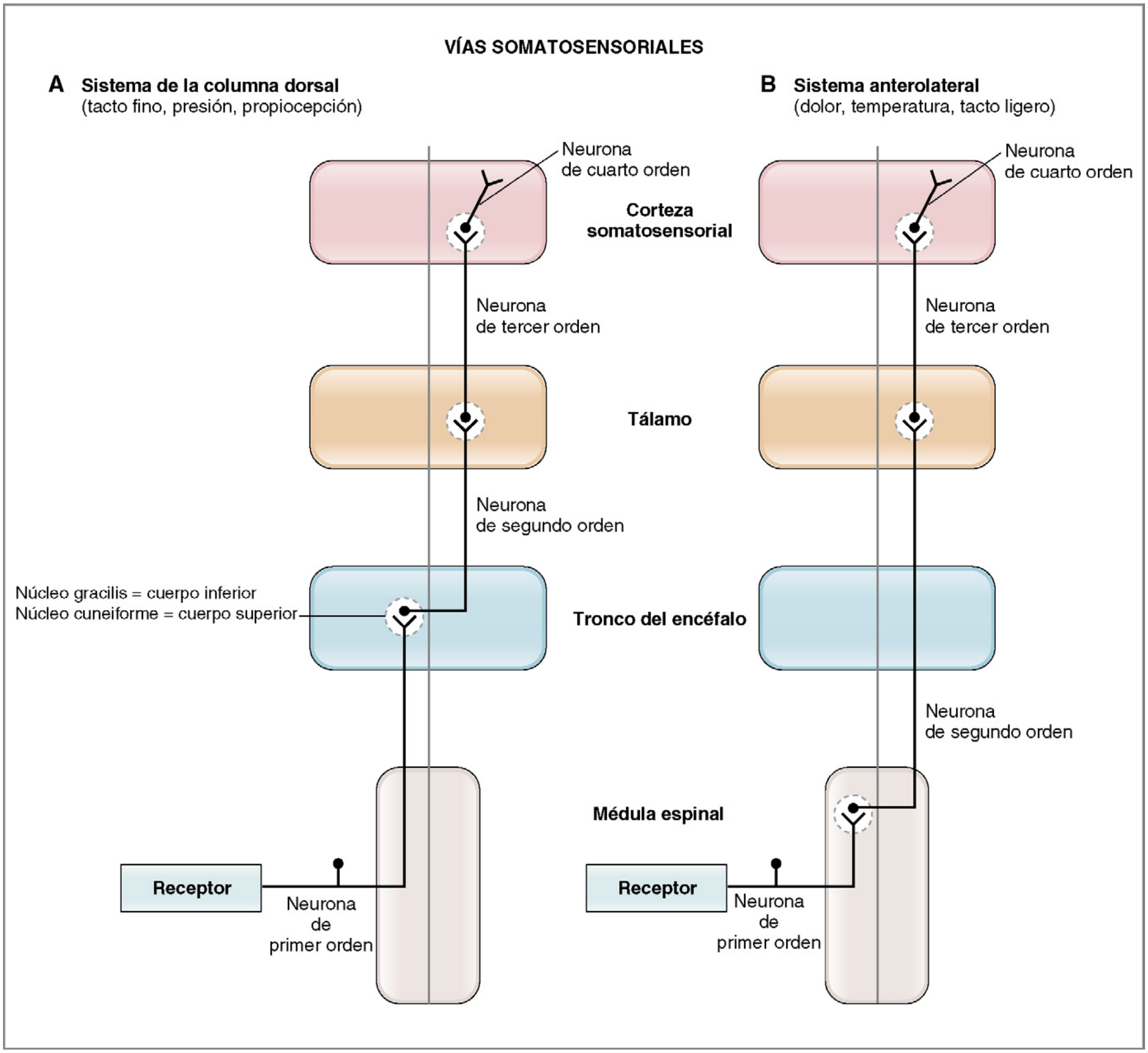

VÍAS SOMATOSENSORIALES
A Sistema de la columna dorsal
(tacto fino, presión, propiocepción)
B Sistema anterolateral
(dolor, temperatura, tacto ligero)
Neurona de cuarto orden
Corteza somatosensorial
Neurona de cuarto orden
Neurona de tercer orden
Neurona de tercer orden
Tálamo
Neurona de segundo orden
Núcleo gracilis = cuerpo inferior
Núcleo cuneiforme = cuerpo superior
Tronco del encéfalo
Neurona de segundo orden
Médula espinal
Receptor
Neurona de primer orden
Receptor
Neurona de primer orden

Figura 3-10 **Comparación de los sistemas somatosensoriales de la columna dorsal (A) y anterolateral (B).** El sistema de la columna dorsal cruza la línea media en el tronco del encéfalo. El sistema anterolateral cruza la línea media en la médula espinal.

somatosensorial y establecen sinapsis con las neuronas de cuarto orden.

El **dolor rápido** (p. ej., pinchazo con alfiler) es transportado por fibras A delta, del grupo II y del grupo III, tiene un comienzo y un final rápidos y está localizado con precisión. El **dolor lento** (p. ej., quemadura) es transmitido en las fibras C y se trata de un dolor sordo, urente o pulsátil, de localización difusa.

El **dolor referido** es de origen visceral. El dolor «se refiere» según la **regla de los dermatomas,** según la cual las zonas de la piel están inervadas por nervios que se originan en los mismos segmentos de la médula espinal que inervan los órganos viscerales. Así, según esta regla, el dolor cardíaco isquémico se refiere al tórax y el hombro, el dolor de la vesícula biliar, al abdomen, el dolor renal, a la zona lumbar, etc.

Visión

El sistema visual detecta e interpreta los estímulos luminosos, que son ondas electromagnéticas. El ojo puede distinguir dos cualidades de la luz: su brillo y su longitud de onda. Para los humanos, las longitudes de onda entre 400 y 750 nanómetros constituyen la **luz visible.**

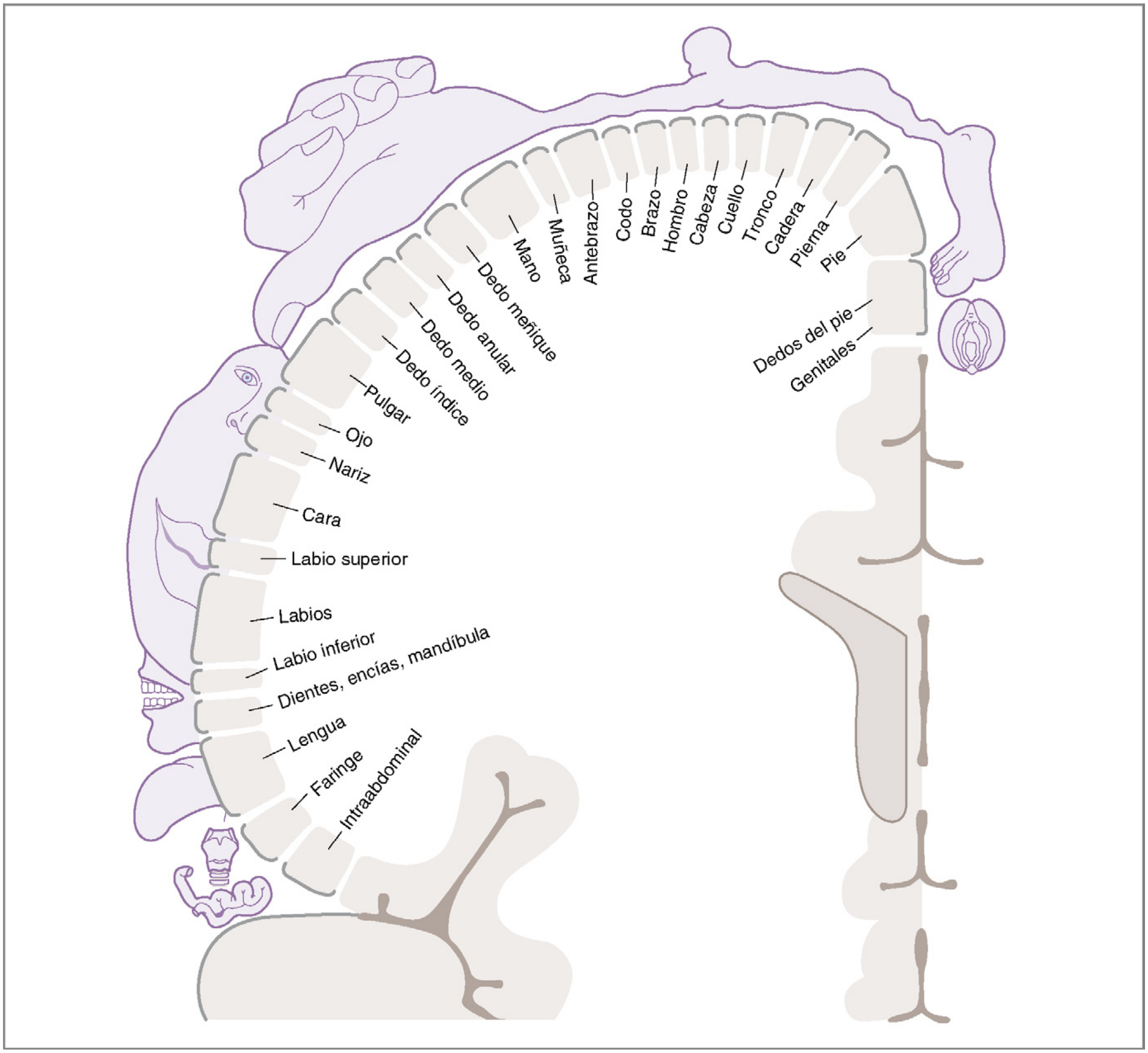

Mano
Muñeca
Antebrazo
Codo
Brazo
Hombro
Cabeza
Cuello
Tronco
Cadera
Pierna
Pie
Dedos del pie
Genitales
Dedo meñique
Dedo anular
Dedo medio
Dedo índice
Pulgar
Ojo
Nariz
Cara
Labio superior
Labios
Labio inferior
Dientes, encías, mandíbula
Lengua
Faringe
Intraabdominal

Figura 3-11 **Homúnculo somatosensorial.** (Modificado de Wilder P, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man. New York, Macmillan, 1950. Reproducido con autorización de The Gale Group.)

ESTRUCTURAS DEL OJO

La figura 3-12 ilustra las estructuras principales del ojo. La pared del ojo consiste en tres capas concéntricas: externa, media e interna. La capa externa es fibrosa e incluye la córnea, el epitelio corneal, la conjuntiva y la esclerótica. La capa media es vascular y comprende el iris y la coroides. La capa interna es neural y contiene la retina. Las porciones funcionales de la retina cubren toda la parte posterior del ojo, excepto el **punto ciego,** que es el **disco óptico** (cabeza del nervio óptico). La agudeza visual es mayor en un punto central de la retina llamado **mácula;** la luz se enfoca en una depresión de la mácula denominada **fóvea.** El ojo también contiene una lente que enfoca la luz; pigmentos que absorben la luz y reducen la dispersión, y dos líquidos, el humor acuoso y el humor vítreo. El **humor acuoso** llena la cámara anterior del ojo y el **humor vítreo,** la cámara posterior.

Los receptores sensoriales para la visión son los **fotorreceptores,** que se encuentran en la retina. Hay dos tipos de fotorreceptores, los bastones y los conos (tabla 3-4). Los **bastones** tienen umbrales bajos, son sensibles a la luz de baja intensidad y funcionan bien en la oscuridad. Además tienen una agudeza baja y no participan en la visión del color. Los **conos** tienen un umbral más elevado para la luz que los bastones, operan mejor con luz diurna,

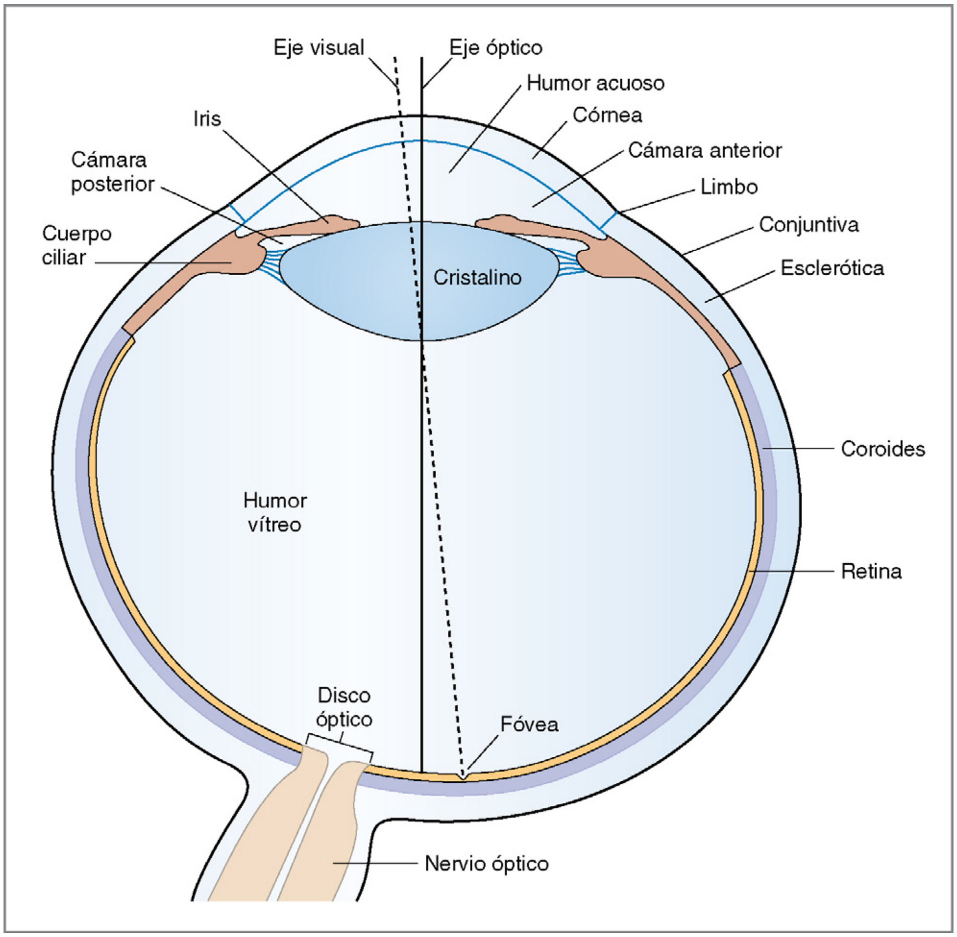

Eje visual
Eje óptico
Humor acuoso
Córnea
Iris
Cámara anterior
Cámara posterior
Limbo
Conjuntiva
Cuerpo ciliar
Esclerótica
Cristalino
Coroides
Humor vítreo
Retina
Disco óptico
Fóvea
Nervio óptico

Figura 3-12 Estructuras del ojo.

proporcionan una mayor agudeza visual y participan en la visión del color. No son sensibles a la luz de baja intensidad.

La información la reciben y transducen los fotorreceptores de la retina y después la transportan al SNC a través de los axones de las células ganglionares retinianas. Algunos nervios ópticos se cruzan en el quiasma óptico y otros continúan en el lado ipsolateral. La vía visual principal parte desde la cara dorsal de núcleo geniculado lateral del tálamo y se proyecta hasta la corteza visual.

FOTORRECEPCIÓN

Capas de la retina

La retina es un epitelio sensorial especializado que contiene fotorreceptores y otros tipos de células dispuestos en capas. Las células retinianas comprenden los fotorreceptores, las interneuronas (células bipolares, células horizontales y células amacrinas) y las células ganglionares. Las sinapsis se establecen entre las células de dos capas plexiformes, una externa y otra interna. Las *capas de la*

Tabla 3-4 Propiedades de los bastones y los conos

Fotorreceptor	Sensibilidad a la luz	Agudeza	Adaptación a la oscuridad	Visión de los colores
Bastones	Umbral bajo Sensibles a la luz de baja intensidad Visión nocturna	Agudeza baja No presentes en la fóvea	Adaptación tardía	No
Conos	Umbral alto Sensibles a luz de alta intensidad Visión diurna	Agudeza alta Presentes en la fóvea	Adaptación precoz	Sí

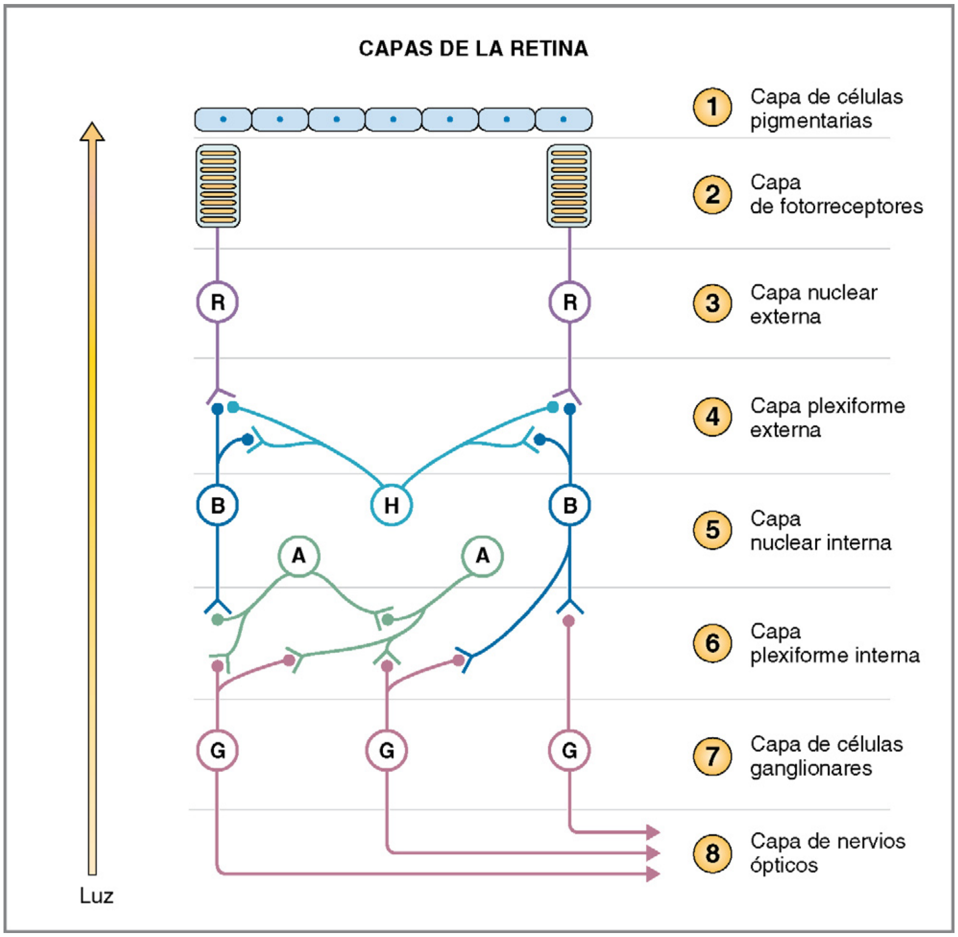

CAPAS DE LA RETINA
1 Capa de células pigmentarias
2 Capa de fotorreceptores
3 Capa nuclear externa
4 Capa plexiforme externa
5 Capa nuclear interna
6 Capa plexiforme interna
7 Capa de células ganglionares
8 Capa de nervios ópticos
R
R
B
H
B
A
A
G
G
G
Luz

Figura 3-13 **Capas de la retina.** Las células de salida de la retina son las células ganglionares retinianas, cuyos axones forman los nervios ópticos. Los números en un círculo corresponden a las capas de la retina descritas en el texto. *A,* células amacrinas; *B,* células bipolares; *C,* células ganglionares; *H,* células horizontales; *R,* fotorreceptores.

retina se describen del modo siguiente y se corresponden con los números rodeados de círculos en la figura 3-13:

1. **Capa de células pigmentarias.** La retina comienza justo en el interior de la coroides con una capa de **epitelio pigmentario** (v. fig. 3-12). Dicha capa absorbe la luz dispersa y tiene prolongaciones similares a tentáculos que se extienden hasta el interior de la capa de fotorreceptores para prevenir la dispersión de la luz entre los mismos. Las células pigmentarias también convierten la all-*trans*-rodopsina (o *todo*-trans-rodopsina) en 11-*cis*-rodopsina y suministran la forma 11-*cis* a los fotorreceptores (v. pasos de la fotorrecepción).
2. **Capa fotorreceptora.** Los fotorreceptores son bastones y conos, que consisten en un cuerpo celular, un segmento externo, un segmento interno y terminales sinápticos. En esta figura sólo se representan los bastones.
3. **Capa nuclear externa.** Los núcleos de los fotorreceptores *(R)* se encuentran en la capa nuclear externa.
4. **Capa plexiforme externa.** Es una capa sináptica que contiene elementos presinápticos y postsinápticos de los fotorreceptores y las interneuronas de la retina. (La capa nuclear interna contiene los cuerpos celulares de las interneuronas retinianas.) Las sinapsis se establecen entre fotorreceptores e interneuronas y también entre las interneuronas entre sí.
5. **Capa nuclear interna.** Contiene los cuerpos celulares de interneuronas retinianas, entre ellas células bipolares (B), células horizontales (H) y células amacrinas (A).
6. **Capa plexiforme interna.** Es la segunda capa sináptica. Contiene elementos presinápticos y postsinápticos de interneuronas retinianas. Las sinapsis se establecen entre interneuronas retinianas y células ganglionares.
7. **Capa de células ganglionares.** Contiene los cuerpos celulares de las células ganglionares, que son las células de salida de la retina.
8. **Capa del nervio óptico.** Los axones de las células ganglionares retinianas forman la capa del nervio óptico. Esos axones pasan a través de la retina (evitando la mácula), entran en el disco óptico y salen del ojo, formando el nervio óptico.

Como ya se ha mencionado, existen diferencias de agudeza visual entre bastones y conos, que pueden explicarse por las diferencias en sus circuitos retinianos (v. tabla 3-4). Sólo unos *pocos* **conos** establecen sinapsis con una única célula bipolar y ésta establece sinapsis con una sola célula ganglionar. Esa disposición explica la mayor agudeza y la menor sensibilidad de los conos. La agudeza es mayor en la fóvea, donde un cono establece sinapsis con una célula bipolar y ésta establece sinapsis con una célula ganglionar. En cambio, *muchos* **bastones** establecen sinapsis con una sola célula bipolar. Esta disposición explica la menor agudeza y la mayor sensibilidad de los bastones (la luz que incida en cualquiera de los bastones activará la célula bipolar).

Estructura de los fotorreceptores

Según lo descrito antes, los fotorreceptores, los bastones y los conos abarcan varias capas de la retina. Los segmentos internos y externos de los fotorreceptores se encuentran en la capa fotorreceptora, los núcleos están en la capa nuclear externa y los terminales sinápticos (entre células bipolares y horizontales), en la capa plexiforme externa. Las estructuras de los bastones y los conos se muestran en la figura 3-14.

Los **segmentos externos** de los bastones y de los conos contienen **rodopsina,** un pigmento sensible a la luz (fotopigmento). En los bastones, los segmentos externos son largos y consisten en montones de discos de membrana doble que flotan libremente y que contienen grandes cantidades de rodopsina. Los conos tienen segmentos externos cortos con forma cónica, que están formados por repliegues de la membrana superficial. Esa membrana plegada contiene también rodopsina, pero en menor cantidad que los bastones. A mayor cantidad de fotopigmento, mayor sensibilidad a la luz, lo que explica en parte la mayor sensibilidad a la luz de los bastones. *Un solo fotón de luz puede activar un bastón, mientras que para activar un cono se necesitan varios cientos de fotones.*

Los **segmentos internos** de los bastones y los conos están conectados a los segmentos externos por un único cilio. Los segmentos internos contienen mitocondrias y otras organelas. La rodopsina se sintetiza en los segmentos internos y después en las membranas de los segmentos externos del modo siguiente: en los *bastones,* la rodopsina se inserta en los discos de membrana nuevos, que son desplazados hacia el segmento externo; finalmente se desprenden y son fagocitados por el epitelio de células pigmentarias, lo que proporciona a los segmentos externos su forma de bastón. En los *conos,* la rodopsina es incorporada de forma aleatoria en pliegues de la membrana, sin que éstos se desprendan.

Pasos de la fotorrecepción

La fotorrecepción es el proceso de transducción en los bastones y los conos que convierte la energía luminosa en energía eléctrica. La **rodopsina,** el pigmento fotosensible, se compone de opsina (una proteína perteneciente a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G) y retinal (un aldehído de la vitamina A). Cuando la luz incide sobre los fotorreceptores, la rodopsina se transforma químicamente mediante un proceso llamado fotoisomerización, que inicia la transducción. Los pasos de la fotorrecepción corresponden a los números rodeados por círculos en la figura 3-15 y son los siguientes:

1. La **luz** incide sobre la retina, lo que inicia la **fotoisomerización** de la rodopsina. La 11-*cis* rodopsina

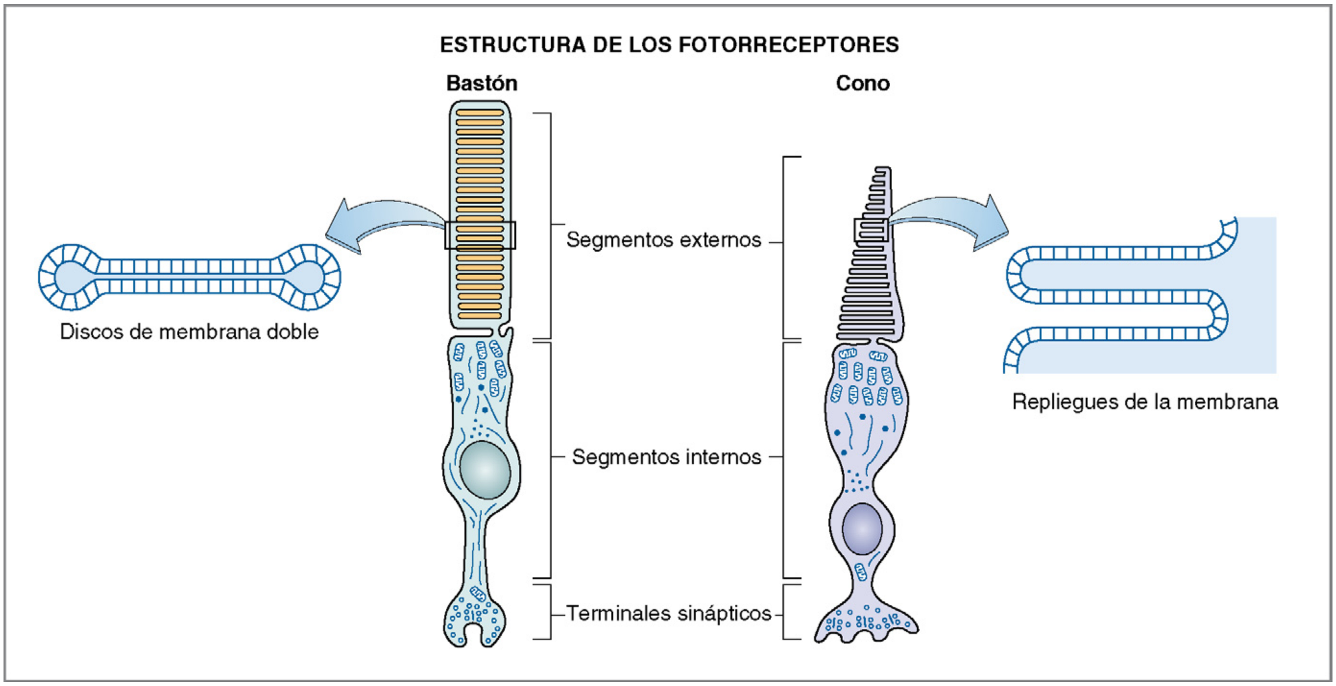


Figura 3-14 **Estructura de los fotorreceptores.** Los diagramas aumentados muestran una imagen ampliada de los segmentos externos.

se convierte en all-*trans* rodopsina. A partir de ese momento se producen una serie de cambios conformacionales en la opsina, que culminan con la producción de **metarrodopsina II.** (La regeneración de 11-*cis* rodopsina requiere **vitamina A,** y la deficiencia de vitamina A causa **ceguera nocturna.**)

2. La metarrodopsina II activa una proteína G llamada **transducina** o **G_t.** Una vez activada, la transducina estimula una fosfodiesterasa que cataliza la conversión de monofosfato de guanosina cíclico (GMP) en 5'-GMP. Por tanto, el catabolismo de GMP cíclico aumenta, lo que produce la disminución en los niveles del mismo.

3. y 4. En la membrana del fotorreceptor, los **canales de Na^+** que transportan corriente hacia el interior de la célula son regulados por el GMP cíclico. En la **oscuridad** aumentan los niveles de GMP cíclico, lo que produce una corriente de entrada de Na^+ (o «**corriente de oscuridad**») y una **despolarización** de la membrana del fotorreceptor. En presencia de **luz,** se produce una disminución de los niveles de GMP cíclico, como ya se ha mencionado, lo que cierra los canales de Na^+ en la membrana del fotorreceptor, reduce la corriente de entrada de Na^+ y produce **hiperpolarización.**

5. La **hiperpolarización** de la membrana del fotorreceptor *reduce* la liberación de un neurotransmisor excitador *o* inhibidor desde los terminales sinápticos del fotorreceptor. (Recuérdese que en la figura 3-13 los fotorreceptores establecen sinapsis con las células bipolares y las células horizontales de la capa plexiforme externa.) Si el neurotransmisor liberado es excitador, la respuesta de la célula bipolar u horizontal será de hiperpolarización. Si el neurotransmisor es inhibidor, la respuesta de la célula bipolar u horizontal será de despolarización (es decir, la inhibición de la inhibición produce excitación, que induce despolarización). Así pues, la luz puede causar despolarización (excitación) o hiperpolarización (inhibición) de las células bipolares y horizontales, dependiendo de que el neurotransmisor liberado desde el fotorreceptor sea inhibidor o excitador. Ese proceso establecerá los **patrones on-off** de los campos visuales.

Campos receptores visuales

Cada nivel de la vía visual puede describirse mediante sus campos receptores. Así, hay campos receptivos para los fotorreceptores, las células bipolares y horizontales, las células ganglionares, las células del cuerpo geniculado lateral del

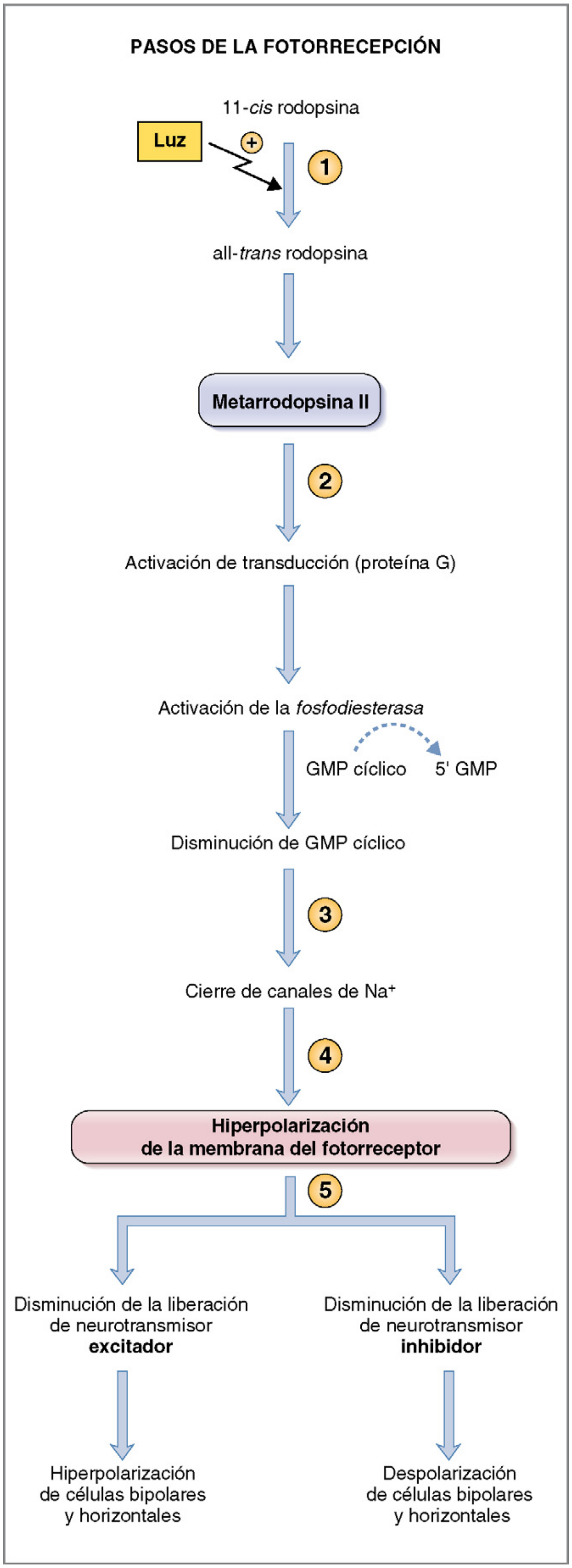

PASOS DE LA FOTORRECEPCIÓN
11-*cis* rodopsina
Luz
+
1
all-*trans* rodopsina
Metarrodopsina II
2
Activación de transducción (proteína G)
Activación de la *fosfodiesterasa*
GMP cíclico
5' GMP
Disminución de GMP cíclico
3
Cierre de canales de Na+
4
Hiperpolarización de la membrana del fotorreceptor
5
Disminución de la liberación de neurotransmisor **excitador**
Disminución de la liberación de neurotransmisor **inhibidor**
Hiperpolarización de células bipolares y horizontales
Despolarización de células bipolares y horizontales

Figura 3-15 **Pasos de la fotorrecepción.** Cuando la luz incide sobre la retina, los fotorreceptores se hiperpolarizan. A su vez, los fotorreceptores reducen la liberación de neurotrasmisores excitadores o inhibidores, lo que conduce, respectivamente, a la hiperpolarización o la despolarización de las células bipolares u horizontales. Los números en un círculo guardan relación con los pasos descritos en el texto. GMP cíclico, monofosfato cíclico de guanosina; GMP, monofosfato de guanosina.

tálamo y las células de la corteza visual. En cada nivel superior, los campos receptores son cada vez más complejos.

FOTORRECEPTORES, CÉLULAS HORIZONTALES Y CÉLULAS BIPOLARES

La figura 3-16 ilustra una disposición simple de los campos receptores visuales. Se muestran los campos receptores para tres fotorreceptores, para dos células bipolares y para una célula horizontal situada entre las células bipolares. Cuando la luz golpea los fotorreceptores, éstos se hiperpolarizan *siempre* (recuérdense los pasos de la fotorrecepción), como indican los signos menos en los fotorreceptores. Los fotorreceptores establecen sinapsis directamente con las células bipolares en la capa plexiforme externa de la retina. El campo receptor de la célula bipolar se muestra como dos círculos concéntricos: el interior se denomina «centro» y el círculo externo se conoce como «contorno». El centro del campo receptor de la célula bipolar representa conexiones directas de los fotorreceptores y puede ser excitado *(on)* o inhibido *(off),* según sea el tipo de neurotransmisor liberado desde el fotorreceptor. Si éste libera un neurotransmisor inhibidor, la célula bipolar será excitada (+); si libera un neurotransmisor excitador, la célula bipolar será inhibida (−). El contorno del campo receptor de la célula bipolar recibe información desde los fotorreceptores adyacentes a través de las células horizontales. El contorno del campo receptor muestra la respuesta *opuesta* al centro debido a que las células horizontales son inhibidoras (es decir, invierten la respuesta directa del fotorreceptor sobre su célula bipolar). La figura 3-16 ilustra dos patrones para los campos receptores de las células bipolares, que se explican del modo siguiente:

- **Centro «on», contorno «off»** (o «centro *on*»). Este patrón se ilustra con la célula bipolar que se muestra a la izquierda de la figura. El centro de su campo receptor se excita *(on)* con la luz y el contorno de su campo receptor es inhibido *(off)* por la luz. *¿Cómo se consigue ese patrón?* Como siempre, la luz que incide sobre los fotorreceptores produce hiperpolarización o inhibición. Ese fotorreceptor está conectado al *centro* del campo receptor de la célula bipolar y libera un neurotransmisor inhibidor. Así, el centro del campo receptor es excitado (puesto que la inhibición de la inhibición produce excitación). La luz también inhibe el fotorreceptor adyacente, que libera un neurotransmisor excitador e inhibe la célula horizontal. La célula horizontal está conectada al *contorno* del campo receptor de la célula bipolar. Puesto que la célula horizontal es inhibida, ésta invierte la acción directa de los fotorreceptores sobre la célula bipolar inhibiendo el contorno.
- **Centro «off», contorno «on»** (o «centro *off*»). Este patrón se ilustra con la célula bipolar que se muestra a

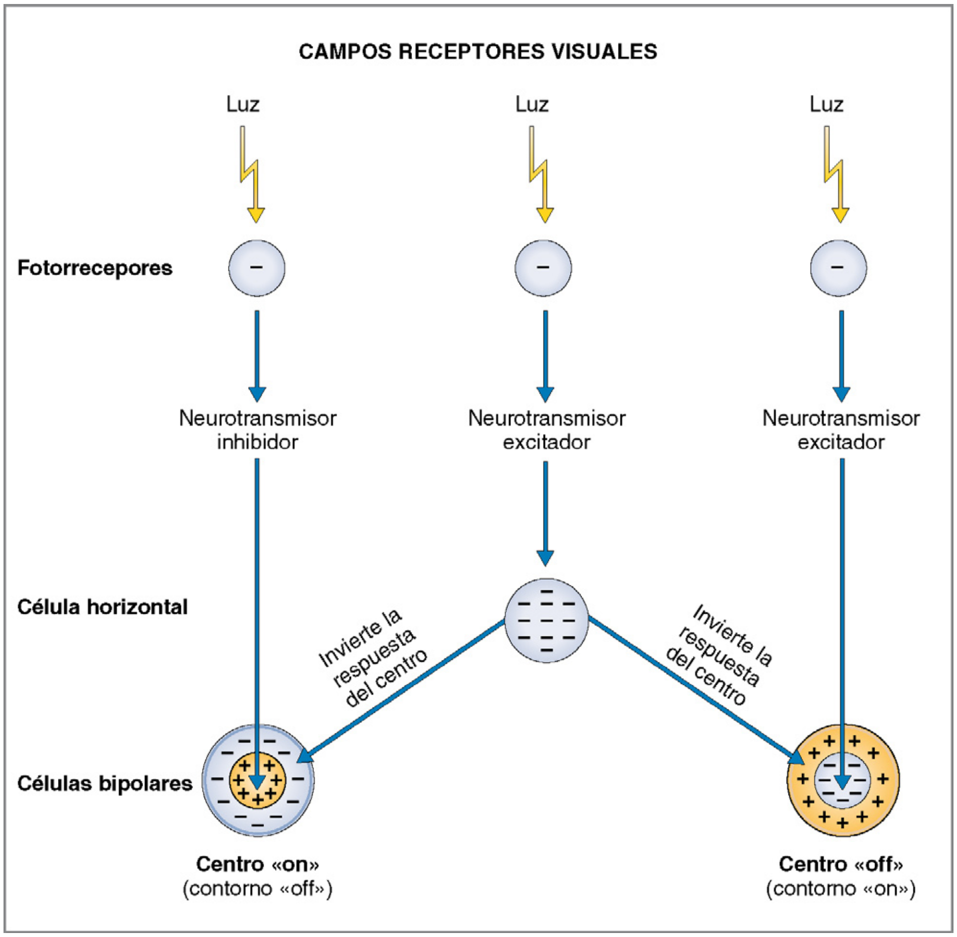

CAMPOS RECEPTORES VISUALES
Luz
Luz
Luz
Fotorrecepores
−
−
−
Neurotransmisor inhibidor
Neurotransmisor excitador
Neurotransmisor excitador
Célula horizontal
Invierte la respuesta del centro
Invierte la respuesta del centro
Células bipolares
Centro «on» (contorno «off»)
Centro «off» (contorno «on»)

Figura 3-16 Campos receptores visuales de las células bipolares en la retina. Se muestran dos patrones: centro «on» y centro «off».

la derecha de la figura. El centro de su campo receptor se inhibe *(off)* con la luz, y el contorno es excitado *(on)* por la luz. *¿Cómo se consigue ese patrón?* También aquí, la luz que golpea el fotorreceptor produce inhibición. Ese fotorreceptor está conectado con el centro del campo receptor de la célula bipolar y libera un neurotransmisor excitador. Así, el *centro* del campo receptor es inhibido. La luz también inhibe al fotorreceptor adyacente, que libera un neurotransmisor excitador e inhibe la célula horizontal. La célula horizontal está conectada con el *contorno* del campo receptor de las células bipolares. Puesto que la célula horizontal es inhibida, invierte la acción directa del fotorreceptor en la célula bipolar, produciendo excitación en el contorno.

CÉLULAS AMACRINAS

Las células amacrinas reciben información desde diferentes combinaciones de células bipolares con centro «*on*» y con centro «*off*». Así, los campos receptores de las células amacrinas son mezclas de patrones con centro «*on*» y con centro «*off*».

CÉLULAS GANGLIONARES

Las células ganglionares reciben información desde las células bipolares y las amacrinas (v. fig. 3-13). Cuando la información llega a las células ganglionares, principalmente desde las células bipolares, las células ganglionares conservan los patrones de centro «*on*» y centro «*off*» establecidos en el nivel de las células bipolares. Cuando la información hacia las células ganglionares procede principalmente de las células amacrinas, los campos receptores tienden a ser difusos puesto que se ha producido una mezcla de la información en las células amacrinas.

CÉLULAS GENICULADAS LATERALES DEL TÁLAMO

Las células del cuerpo geniculado lateral del tálamo conservan los patrones de centro «*on*» o centro «*off*» transmitidos desde las células ganglionares.

CORTEZA VISUAL

Las neuronas de la corteza visual detectan la forma y la orientación de las figuras. En esa forma de discriminación visual participan tres tipos de células: simples, complejas e hipercomplejas. Las **células simples** tienen campos receptores similares a los de las células ganglionares y las células geniculadas laterales (es decir, centro «*on*» o centro «*off*»), aunque los patrones son barras alargadas en vez de círculos concéntricos. Las células simples responden mejor a las barras de luz que tienen la posición y la orientación «correctas». Las **células complejas** responden mejor a las barras de luz en movimiento o a los bordes de luz con la orientación correcta. Las **células hipercomplejas** responden mejor a las líneas de una longitud particular y a las curvas y los ángulos.

VÍAS ÓPTICAS

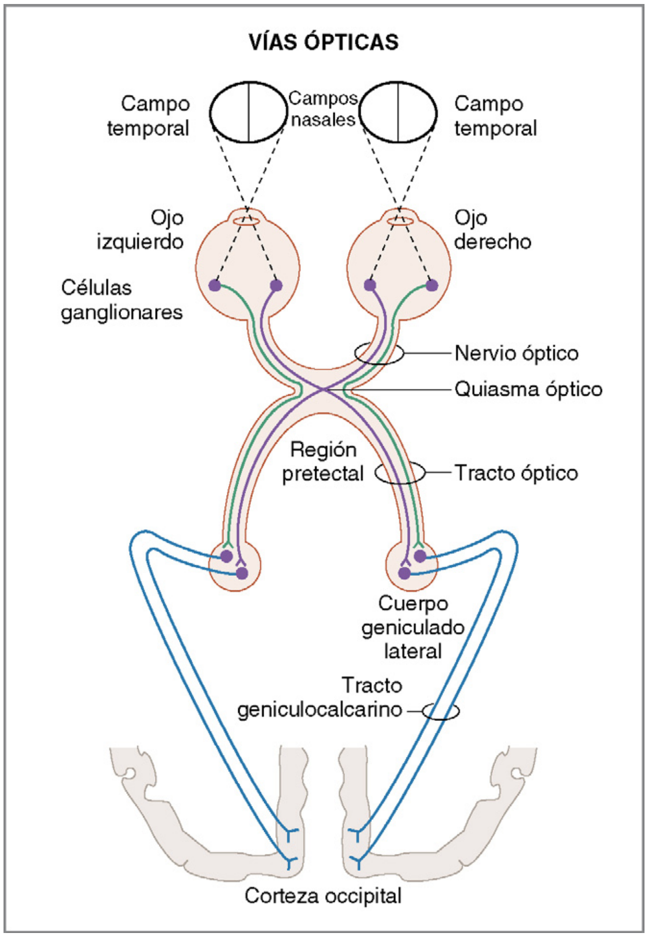


Figura 3-17 **Vías ópticas.** Las fibras de los campos visuales temporales se cruzan en el quiasma óptico, pero las fibras de los campos visuales nasales no se cruzan. (Modificado de Ganong WF: Review of Medical Physiology, 20th ed. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 2001.)

La figura 3-17 muestra las vías ópticas desde la retina hasta el SNC. Los axones de las células ganglionares de la retina forman los nervios ópticos y los tractos ópticos, establecen sinapsis en el cuerpo geniculado lateral del tálamo y ascienden hasta la corteza visual por el tracto geniculocalcarino.

Obsérvese que los campos visuales temporales se proyectan en la retina nasal, y los campos nasales, en la retina temporal. Las fibras nerviosas de cada **hemirretina nasal** cruzan en el **quiasma óptico** y ascienden por el otro lado. Las fibras nerviosas de cada **hemirretina temporal** no cruzan y ascienden por el lado ipsolateral. Así, las fibras procedentes de la hemirretina nasal *izquierda* y las procedentes de la hemirretina temporal *derecha* forman el tracto óptico *derecho* y establecen sinapsis en el cuerpo geniculado lateral *derecho*. A la inversa, las fibras procedentes de la hemirretina nasal *derecha* y las procedentes de la hemirretina temporal *izquierda* forman el tracto óptico *izquierdo* y establecen sinapsis en el cuerpo geniculado lateral *izquierdo*. Las fibras procedentes del cuerpo geniculado lateral forman el **tracto geniculocalcarino,** que asciende hacia la **corteza visual** (área 17 del lóbulo occipital). Las fibras procedentes del cuerpo geniculado lateral derecho forman el tracto geniculocalcarino derecho; las

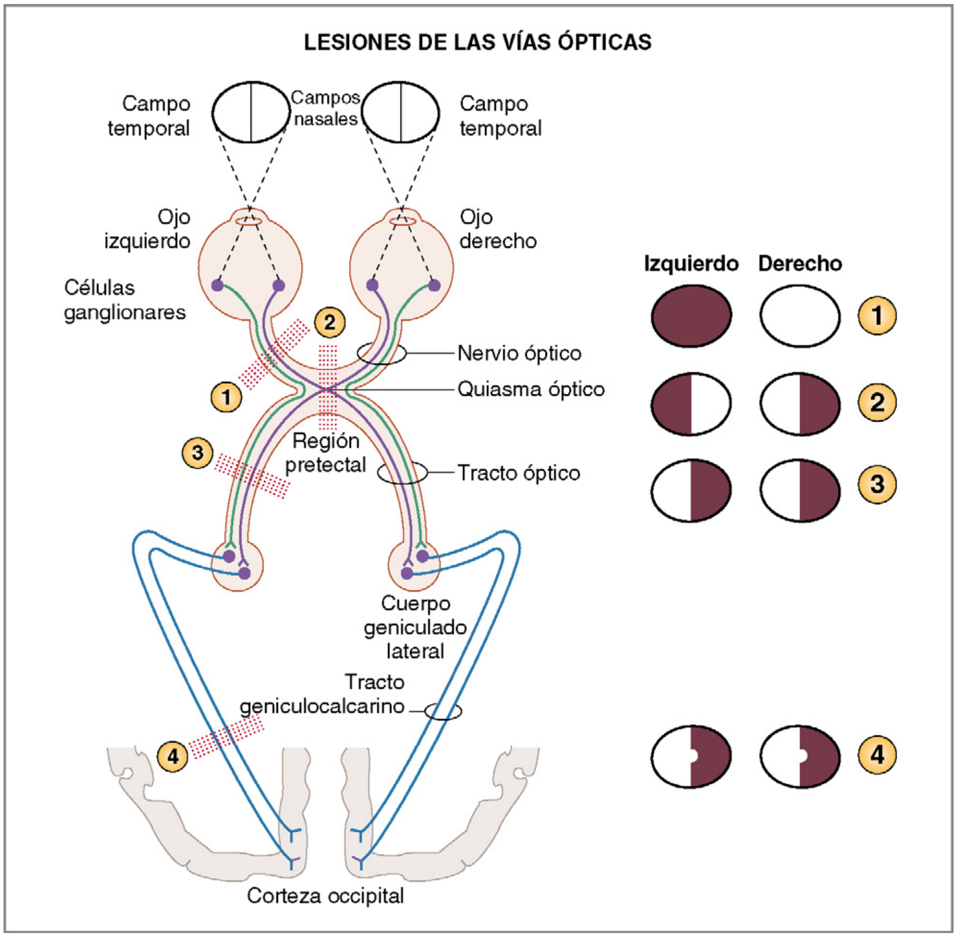

LESIONES DE LAS VÍAS ÓPTICAS
Campo temporal
Campos nasales
Campo temporal
Ojo izquierdo
Ojo derecho
Células ganglionares
Nervio óptico
Quiasma óptico
Región pretectal
Tracto óptico
Cuerpo geniculado lateral
Tracto geniculocalcarino
Corteza occipital
Izquierdo
Derecho
1
2
3
4

Figura 3-18 Defectos de los campos visuales producidos por lesiones a varios niveles de la vía visual. Los números en un círculo se refieren a defectos y se explican en el texto. (Modificado de Ganong WF: Review of Medical Physiology, 20th ed. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 2001.)

fibras procedentes del cuerpo geniculado lateral izquierdo forman el tracto geniculocalcarino izquierdo.

Las lesiones en diversos puntos de la vía óptica causan defectos de la visión que pueden predecirse por el trazado de la vía, como se muestra en la figura 3-18. La **hemianopsia** es la pérdida de visión en la mitad del campo visual de uno o ambos ojos. Si la pérdida tiene lugar en el mismo lado del cuerpo que la lesión, se conoce como ipsolateral; si tiene lugar en el lado opuesto del cuerpo que la lesión, se denomina contralateral. Las **lesiones** siguientes corresponden a las barras sombreadas y los números rodeados por un círculo de la figura:

1. **Nervio óptico.** La sección del nervio óptico provoca ceguera en el ojo ipsolateral (del mismo lado). Así, la sección del nervio óptico izquierdo produce ceguera en el ojo izquierdo. Toda la información sensorial procedente de ese ojo se pierde, ya que el corte ocurre antes de que las fibras se crucen en el quiasma óptico.
2. **Quiasma óptico.** La sección del quiasma óptico provoca hemianopsia bitemporal (ambos campos visuales temporales) heterónima (ambos ojos). En otras palabras, *se pierde toda la información transmitida por las fibras que cruzan.* En consecuencia, se pierde la información procedente de los campos visuales temporales de *ambos* ojos, puesto que esas fibras se cruzan en el quiasma óptico.
3. **Tracto óptico.** La sección del tracto óptico provoca hemianopsia contralateral homónima. Como muestra la figura, la sección del tracto óptico izquierdo causa la pérdida del campo visual temporal del ojo derecho (cruzado) y la pérdida del campo visual nasal del ojo izquierdo (no cruzado).
4. **Tracto geniculocalcarino.** La sección del tracto geniculocalcarino causa hemianopsia contralateral homónima con **conservación macular** (el campo visual de la mácula permanece intacto). La conservación macular se debe a que las lesiones de la corteza visual no destruyen todas las neuronas que representan a la mácula.

Audición

La audición (el sentido del oído) comporta la transducción de ondas sonoras en energía eléctrica, que después podrá transmitirse al sistema nervioso. El sonido se produce por ondas de compresión y descompresión, que son transmitidas en medios elásticos como el aire o el agua. Esas ondas se asocian a incrementos (compresión) y disminuciones (descompresión) de la presión. La unidad para expresar la presión sonora es el **decibelio (dB),** una medida relativa en una escala logarítmica. La frecuencia del sonido se mide en ciclos por segundo o **hertzios (Hz).** Un tono puro es el resultado de ondas sinusoidales de una única frecuencia.

La mayoría de los sonidos son mezclas de tonos puros. El oído humano percibe tonos con frecuencias entre **20 y 20.000 Hz** y es más sensible a las frecuencias entre 2.000 y 5.000 Hz. Una referencia, 0 dB, es el umbral medio para la audición a 1.000 Hz. La presión del sonido en dB se calcula del modo siguiente:

$$dB = 20 \log P/P_0$$

donde

dB = Decibelio

P = Presión del sonido medida

P_0 = Presión de referencia medida en la frecuencia umbral

Por tanto, si la presión del sonido es 10 veces la presión de referencia, será de 20 dB (20 × log 10 = 20 × 1 = 20 dB). Si una presión de sonido es 100 veces la presión de referencia, será de 40 dB (20 × log 100 = 20 × 2 = 40 dB).

El intervalo habitual de frecuencias del habla humana oscila entre 300 y 3.500 Hz y la intensidad del sonido se encuentra alrededor de 65 dB. Las intensidades del sonido mayores de 100 dB pueden dañar el aparato auditivo y las superiores a 120 dB pueden provocar dolor.

ESTRUCTURAS DEL OÍDO

Las estructuras del oído externo, medio e interno se muestran en la figura 3-19 y se describen a continuación:

- El **oído externo** consta del pabellón de la oreja y el conducto auditivo externo (canal auditivo). Está lleno de aire y su función es dirigir las ondas sonoras hacia el interior del canal auditivo.
- El **oído medio** comprende la **membrana timpánica** y una cadena de osículos auditivos llamados **martillo, yunque** y **estribo.** La membrana timpánica separa el oído externo del oído medio. Entre el oído medio y el interno hay una ventana oval y una redonda. El estribo tiene una base que se inserta en la ventana oval y proporciona la interfase entre el oído medio y el interno. El oído medio está lleno de aire.
- El **oído interno** consta del laberinto óseo y del membranoso. El primero tiene tres **canales semicirculares** (lateral, posterior y superior). El laberinto membranoso se compone de una serie de conductos: la rampa del vestíbulo, la rampa del tímpano y la rampa media. La cóclea y el vestíbulo están formados por los laberintos óseo y membranoso.

  La **cóclea** es una estructura con forma de espiral compuesta de tres canales tubulares o conductos y que contiene el **órgano de Corti,** donde tiene lugar la transducción auditiva y que a su vez contiene las células receptoras. El oído interno está lleno de líquido, cuya composición varía en cada conducto. El líquido de las rampas vestibular y timpánica se denomina **perilinfa** y es similar al líquido extracelular. El de la rama media se llama **endolinfa** y tiene una concentración **elevada de potasio (K^+)** y baja de sodio (Na^+). La endolinfa es inusual en el sentido de que tiene una composición similar a la del líquido intracelular, aunque técnicamente forma parte del líquido extracelular.

TRANSDUCCIÓN AUDITIVA

La transducción auditiva es la transformación de presión sonora en energía eléctrica. Numerosas estructuras del

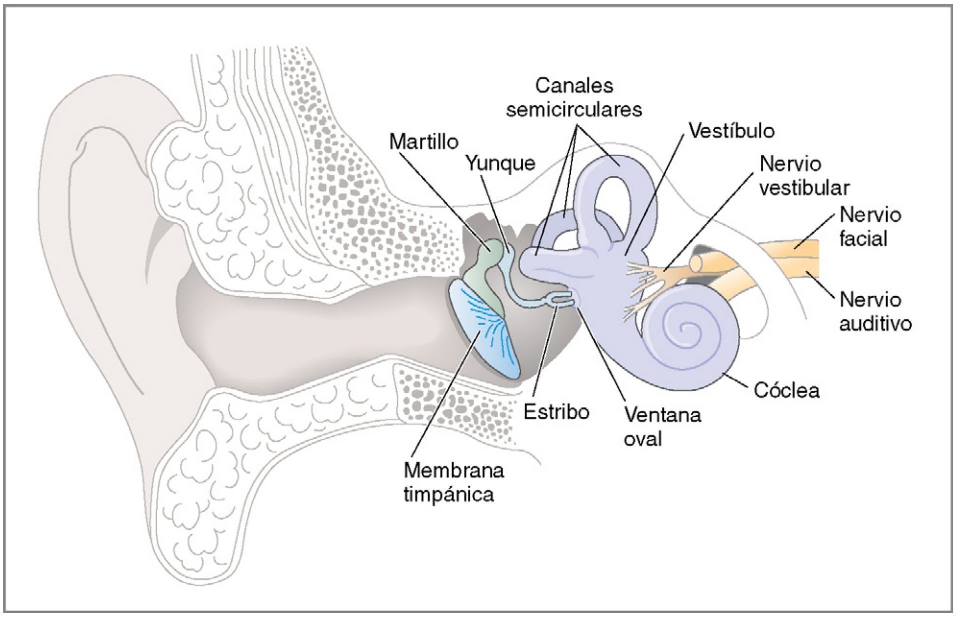


Figura 3-19 Estructuras de los oídos externo, medio e interno. La cóclea se ha rotado ligeramente para facilitar su visualización.

oído participan directa o indirectamente en ese proceso de transducción. Recuérdese que el oído externo y el medio están llenos de aire, y que el oído interno (que contiene el órgano de Corti) está lleno de líquido. Así, antes de que pueda tener lugar la transducción, las ondas sonoras que viajan a través del aire se deben convertir en ondas de presión en el interior del líquido. La impedancia acústica del líquido es mucho mayor que la del aire. La membrana del tímpano y los osículos actúan como un dispositivo adaptador de la impedancia que realiza esa conversión. El acoplamiento de la impedancia se logra mediante la diferencia entre el área superficial grande de la membrana timpánica y el área superficial pequeña de la ventana oval, junto con la ventaja mecánica que proporciona el sistema de palanca de los osículos.

El oído externo dirige las ondas sonoras al conducto auditivo, que las transmite hasta la membrana timpánica. Cuando las ondas sonoras mueven la membrana timpánica, también se mueve la cadena de osículos, empujando la base del estribo contra la ventana oval y desplazando así el líquido del oído interno.

Cóclea y órgano de Corti

La cóclea contiene el órgano de Corti, el aparato de transducción sensorial. Las estructuras de la cóclea y el órgano de Corti se representan en la figura 3-20.

La **sección transversal de la cóclea** muestra sus tres cámaras: la rampa del vestíbulo, la rampa media y la rampa del tímpano. Cada cámara está llena de líquido, la rama vestibular y la timpánica de perilinfa y la rampa media, de endolinfa. La membrana de Reissner separa la rampa vestibular de la rampa media y la membrana basal separa la rampa media de la rampa del tímpano.

El **órgano de Corti** se encuentra en la membrana basal de la cóclea y está bañado por la endolinfa del interior de la rampa media. La transducción auditiva tiene lugar en las células ciliadas auditivas del órgano de Corti. Éste contiene dos tipos de células receptoras: las células ciliadas internas y las externas. Existen menos **células ciliadas internas,** que están dispuestas en hileras únicas. Las **células ciliadas externas** se presentan en hileras paralelas y son más numerosas que las internas. Los cilios que sobresalen de las células ciliadas están insertados en la membrana tectoria. Así, los cuerpos de las células ciliadas están en contacto con la membrana basal y los cilios están en contacto con la membrana tectorial.

El nervio vestibulococlear **(VIII PC)** contiene los nervios que inervan el órgano de Corti. Los cuerpos celulares de esos nervios están en los ganglios espirales y sus axones establecen sinapsis en la base de las células ciliadas. Esos nervios transmiten la información desde las células ciliadas auditivas hasta el SNC.

Pasos de la transducción auditiva

Varios pasos importantes preceden a la transducción de las ondas sonoras por las células ciliadas auditivas en el órgano de Corti. Las ondas sonoras son dirigidas hacia la membrana timpánica y la vibración de esa membrana hace que vibren los osículos y el estribo empuje contra la ventana oval. Ese movimiento desplaza el líquido en el interior de la cóclea. La energía sonora es **amplificada** por dos efectos: la acción de palanca de los osículos y la concentración de ondas sonoras desde la membrana timpánica grande hacia la ventana oval pequeña. Así, las ondas sonoras son transmitidas y amplificadas por el

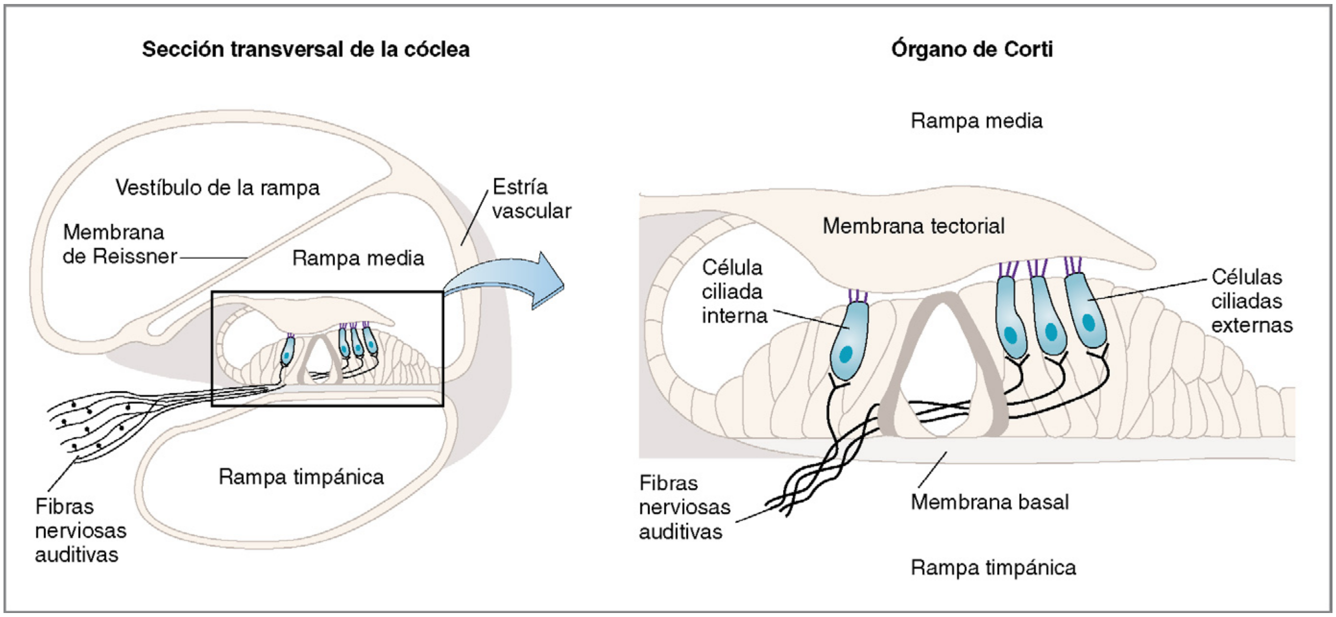


Figura 3-20 **Estructura de la cóclea y del órgano de Corti.**

oído externo y el oído medio llenos de aire, hasta el oído interno lleno de líquido, que contiene los receptores.

La transducción auditiva por las células ciliadas del **órgano de Corti** sigue estos pasos:

1. Las ondas sonoras son transmitidas al oído interno y provocan la **vibración** del órgano de Corti.
2. Las **células ciliadas auditivas** son mecanorreceptores del órgano de Corti (v. fig. 3-20). Su base se encuentra en la membrana basal y los cilios de las células ciliadas están insertados en la membrana tectorial. La membrana basal es más elástica que la tectorial, de forma que la vibración del órgano de Corti produce la **curvatura de los cilios** en las células ciliadas por una fuerza de arrastre, ya que los cilios empujan contra la membrana tectorial.
3. La curvatura de los cilios produce un cambio en la **conductancia de K^+** de la membrana de las células pilosas. La curvatura en una dirección aumenta la conductancia de K^+ y la hiperpolarización; la curvatura en la otra dirección reduce la conductancia de K^+ y la despolarización. Esos cambios en el potencial de la membrana son los potenciales de receptor de las células ciliadas auditivas. El potencial de receptor oscilante se denomina **potencial microfónico coclear.**
4. Cuando las células ciliadas se *des*polarizan, la despolarización abre los canales de Ca^{2+} activados por voltaje en los terminales presinápticos de las células ciliadas. En consecuencia, el Ca^{2+} entra en los terminales presinápticos y produce la liberación de un neurotransmisor excitador; éste activa los nervios cocleares aferentes, que transmitirán esa información al SNC. Cuando las células pilosas son *hiper*polarizadas ocurre la secuencia de acontecimientos opuesta, disminuyendo la liberación del transmisor excitador. Así, los potenciales de receptor despolarizantes e hiperpolarizantes oscilantes en las células ciliadas producen la liberación intermitente de un neurotransmisor excitador, que a su vez produce la activación intermitente de los nervios cocleares aferentes.

Codificación del sonido

La codificación de las frecuencias del sonido tiene lugar porque las diferentes células ciliadas auditivas se activan a diferentes frecuencias. La frecuencia que activa una célula ciliada particular depende de la *posición* de esa célula a lo largo de la **membrana basal,** como se ilustra en la figura 3-21. La **base** de la membrana basal se encuentra más cerca del estribo y es estrecha y rígida. Las células ciliadas situadas en la base responden mejor a las frecuencias altas. El **ápice** de la membrana basal es amplio y flexible. Las células ciliadas del ápice responden mejor a las frecuencias bajas. Así, la membrana basal actúa como un analizador de las frecuencias del sonido, con las células ciliadas situadas a lo largo de la membrana basal respondiendo a diferentes frecuencias. Este mapa espacial de frecuencias genera un **mapa tonotópico,** que se trasmite a niveles superiores del sistema auditivo.

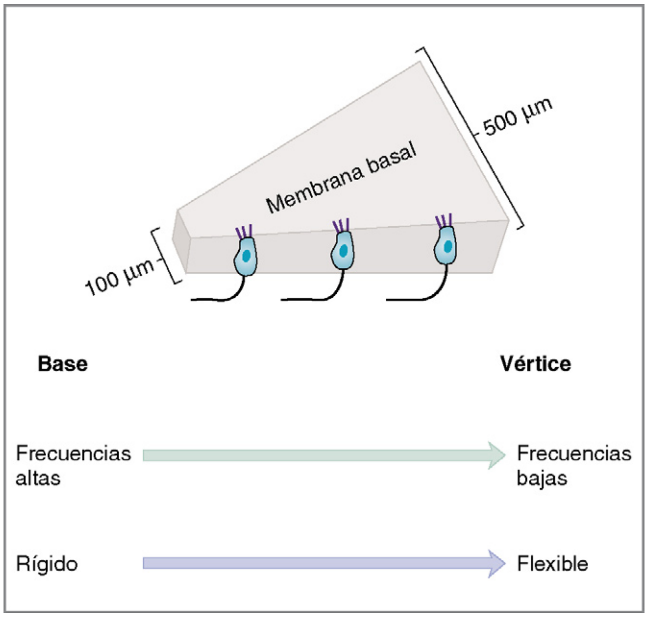


Figura 3-21 Respuestas de frecuencia de la membrana basal.

VÍAS AUDITIVAS

La información se transmite desde las células ciliadas del órgano de Corti hasta los nervios cocleares aferentes. Éstos establecen sinapsis con las neuronas de los núcleos cocleares dorsales y ventrales del bulbo, cuyos axones ascienden en el SNC. Algunos de esos axones cruzan al otro lado y ascienden por el **lemnisco lateral** (el tracto auditivo primario) hasta el **colículo inferior.** Otros axones permanecen en el mismo lado. Los dos colículos inferiores están conectados a través de la comisura del colículo inferior. Las fibras procedentes de los núcleos de éste ascienden hasta el **núcleo geniculado medial del tálamo** y las fibras procedentes del tálamo lo hacen hasta la **corteza auditiva.** El mapa tonotópico generado en el órgano de Corti se conserva en todos los niveles del SNC. La discriminación de características complejas (p. ej., la capacidad para reconocer una secuencia ordenada) es una propiedad de la corteza auditiva.

Puesto que algunas fibras auditivas cruzan y otras no, una mezcla de las fibras nerviosas ascendentes representa a *ambos* oídos en todos los niveles del SNC. Así, las lesiones de la cóclea de un oído causarán sordera ipsolateral. Sin embargo, las lesiones unilaterales más centrales no producen sordera puesto que algunas de las fibras que transmiten información desde ese oído ya habrán cruzado al lado no dañado.

Sistema vestibular

El sistema vestibular es responsable de mantener el **equilibrio** mediante la detección de aceleraciones angulares y lineales de la cabeza. La información sensorial procedente del sistema vestibular se utiliza después para proporcionar una imagen visual estable a la retina (mientras se mueve la cabeza) y para ajustar la postura con la finalidad de mantener el equilibrio.

ÓRGANO VESTIBULAR

El órgano vestibular se encuentra en el interior del hueso temporal, adyacente al aparato auditivo (la cóclea). El órgano vestibular consiste en un laberinto membranoso en el interior del laberinto óseo (fig. 3-22). El laberinto membranoso consta de tres canales semicirculares perpendiculares (horizontal, superior y posterior) y dos órganos con otolitos (utrículo y sáculo). Los canales semicirculares y los órganos con otolitos están llenos de endolinfa y rodeados por perilinfa, de modo similar al órgano auditivo.

Los **canales semicirculares** están dispuestos en perpendicular respecto a los otros dos y su función es detectar las aceleraciones *angulares* o rotatorias de la cabeza. (La disposición perpendicular de los canales asegura que se cubran los tres ejes principales de rotación cefálica.) Cada canal está lleno de endolinfa y tiene un agrandamiento en un extremo, que se denomina **ampolla.** Este agrandamiento contiene **células ciliadas vestibulares** cubiertas por una masa gelatinosa llamada **cúpula** (fig. 3-23). La cúpula abarca el área transversal de la ampolla y tiene el mismo peso específico que la endolinfa del canal. Durante la aceleración angular de la cabeza, la cúpula se desplaza provocando la excitación o la inhibición de las células ciliadas.

Los **órganos con otolitos,** el **utrículo** y el **sáculo,** detectan la aceleración *lineal* (p. ej., las fuerzas gravitacionales). En el interior del utrículo y el sáculo, una masa de otolitos compuestos de mucopolisacáridos y cristales de carbonato cálcico se encuentra situada sobre las células pilosas vestibulares (como una «almohada»). Cuando se inclina la cabeza, las fuerzas gravitacionales actúan sobre la masa de otolitos y la mueven a través de las células ciliadas vestibulares. Las células ciliadas se activan o se inhiben y alertan a la persona sobre el cambio en la posición de la cabeza.

TRANSDUCCIÓN VESTIBULAR

Canales semicirculares

La función de los canales semicirculares horizontales consiste en detectar la **aceleración angular** de la cabeza, como se ilustra en la figura 3-23. En esa figura se muestran los canales horizontales izquierdo y derecho con sus ampollas anexas. La ampolla contiene las células ciliadas vestibulares, que se insertan en la masa gelatinosa de la cúpula. Las células ciliadas vestibulares difieren de las auditivas en que poseen un **cinocilio** largo y un grupo de estereocilios. Las fibras nerviosas aferentes de las células ciliadas transportan información vestibular al SNC.

Por ejemplo, cuando la **cabeza rota en sentido antihorario** (hacia la izquierda), en los canales semicirculares horizontales tienen lugar los siguientes fenómenos:

1. Cuando la cabeza gira a la izquierda, también giran a la izquierda los canales semicirculares horizontales y sus ampollas anexas. La cúpula (anclada a la ampolla) se mueve inicialmente antes de que comience a fluir la endolinfa. Así, la cúpula es desplazada o arrastrada a través de la endolinfa, produciendo la curvatura de los cilios en las células ciliadas. Más adelante, conforme continúa la rotación, comienza a moverse la endolinfa.

2. Si los estereocilios se curvan *hacia* el quinocilio, la célula ciliada se *despolariza* y aumenta la frecuencia de activación de los nervios vestibulares aferentes. Si los esterocilios se curvan *en dirección contraria* al quinocilio, la célula pilosa se *hiperpolariza* y disminuye

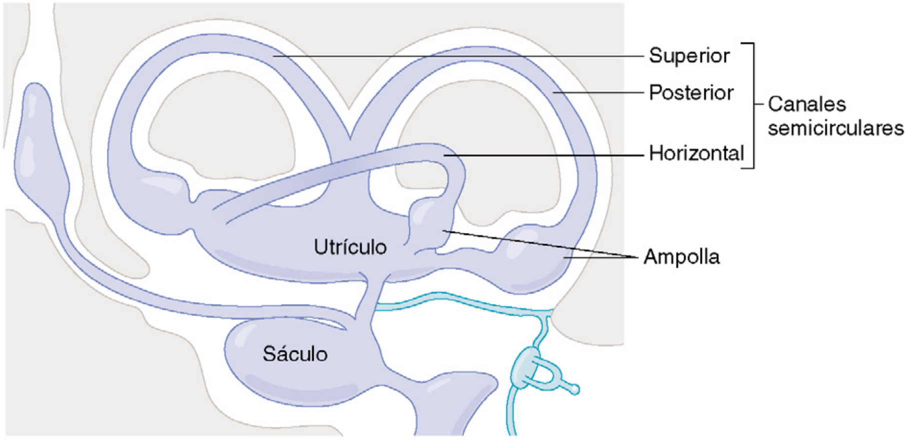


Figura 3-22 Estructuras del órgano vestibular; se muestran los tres canales semicirculares y dos órganos de otolitos (utrículo y sáculo).

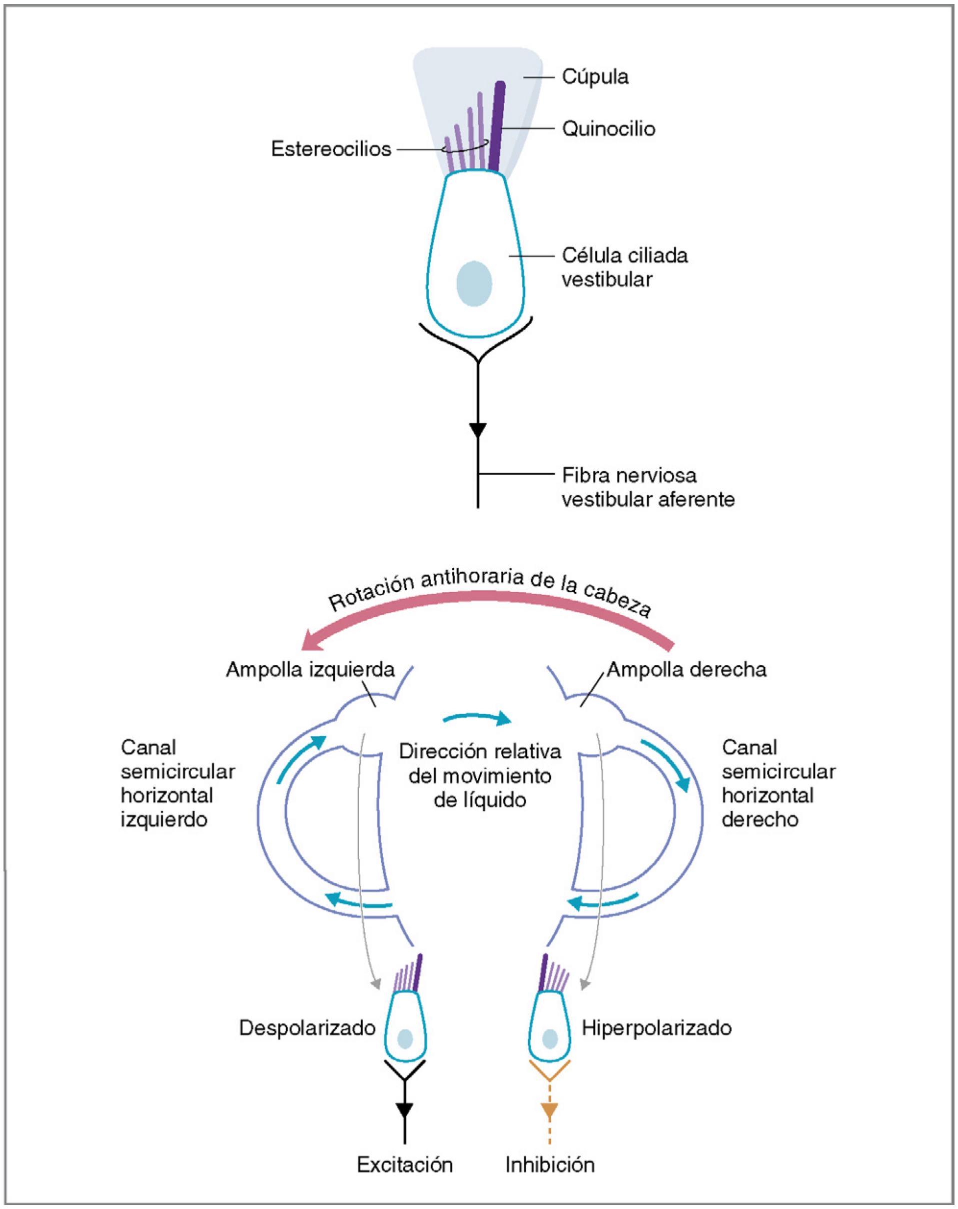

Cúpula
Quinocilio
Estereocilios
Célula ciliada vestibular
Fibra nerviosa vestibular aferente
Rotación antihoraria de la cabeza
Ampolla izquierda
Ampolla derecha
Canal semicircular horizontal izquierdo
Dirección relativa del movimiento de líquido
Canal semicircular horizontal derecho
Despolarizado
Hiperpolarizado
Excitación
Inhibición

Figura 3-23 **Estructura de una célula pilosa vestibular, en la que se muestra la función de las células ciliadas en el canal semicircular horizontal.** La rotación en sentido contrario a las agujas del reloj *(izquierda)* de la cabeza provoca la excitación de los canales semicirculares izquierdos y la inhibición de los derechos.

la frecuencia de activación de los nervios vestibulares aferentes. Por tanto, durante la rotación inicial de la cabeza hacia la izquierda, se excita el canal horizontal izquierdo y se inhibe el canal horizontal derecho.

3. Mientras la cabeza continúa rotando hacia la izquierda, la endolinfa acaba experimentando el mismo movimiento de la cabeza, la ampolla y la cúpula. Los cilios retornan ahora a sus posiciones originales y las células ciliadas ni se despolarizan ni se hiperpolarizan.
4. Cuando la cabeza deja de girar, ocurren los mismos fenómenos, pero a la inversa. Durante un período breve, la endolinfa continúa moviéndose y empuja a la cúpula y los quinocilios de sus células ciliadas en dirección opuesta. Así, si la célula ciliada se despolarizó en la rotación inicial, ahora se hiperpolarizará, con inhibición de la señal de salida del nervio aferente. Si la célula ciliada se hiperpolarizó en la rotación inicial, ahora se despolarizará, con excitación de la señal de salida del nervio aferente. Así, cuando la cabeza deja de moverse hacia la izquierda, se inhibe el canal horizontal izquierdo y se excita el canal derecho.

En resumen, la rotación de la cabeza hacia la izquierda estimula los canales semicirculares izquierdos, y la rotación a la derecha estimula los canales semicirculares derechos.

Órganos con otolitos

Las máculas son sensibles a la **aceleración lineal** (p. ej., aceleración debida a fuerzas gravitacionales). Conviene recordar que las células ciliadas de las máculas están insertadas en la masa de otolitos. Al inclinar la cabeza, las fuerzas gravitacionales hacen que la masa de otolitos se deslice a través de las células ciliadas vestibulares, curvando los estereocilios hacia o en dirección contraria al quinocilio. El movimiento de los estereocilios *hacia* el quinocilio provoca la *despolarización* de la célula ciliada y excitación. El movimiento de los estereocilios en *dirección contraria* al quinocilio produce la *hiperpolarización* de la célula ciliada e inhibición.

Cuando la cabeza está en posición vertical, la mácula del utrículo se encuentra orientada horizontalmente y el sáculo, verticalmente. En el **utrículo,** la inclinación de la cabeza hacia delante o en sentido lateral causa la excitación del utrículo ipsolateral; la inclinación de la cabeza hacia atrás o en sentido medial provoca la inhibición del utrículo ipsolateral. El **sáculo** responde a los movimientos de la cabeza en todas direcciones. Las células ciliadas del sáculo son excitadas con los movimientos tanto hacia delante como hacia atrás («cabeceo») y tanto laterales como mediales («balanceo»). El sáculo también responde a los movimientos de subida y bajada de la cabeza.

Debido a la disposición bilateral de los órganos con otolitos, cada posible orientación de la cabeza puede ser codificada mediante excitación o inhibición de las células ciliadas vestibulares. Para cada posición de la cabeza hay un patrón único de actividad de los nervios aferentes que inervan los órganos con otolitos y proporcionan información detallada al SNC sobre la posición de la cabeza en el espacio.

VÍAS VESTIBULARES

Los nervios aferentes de las células ciliadas vestibulares terminan en los núcleos vestibulares del bulbo: los núcleos superior, medial, lateral (de Deiters) e inferior. Los **núcleos medial y superior** reciben información desde los canales semicirculares y se proyectan en nervios que inervan los músculos extraoculares a través del fascículo longitudinal medial. El **núcleo vestibular lateral** recibe información desde los utrículos y se proyecta en las motoneuronas de la médula espinal a través del tracto vestibuloespinal lateral. Las proyecciones del núcleo vestibular lateral contribuyen a mantener los reflejos posturales. El **núcleo vestibular inferior** recibe información de los utrículos, los sáculos y los canales semicirculares, y se proyecta hacia el tronco del encéfalo y el cerebelo a través del fascículo longitudinal medial.

REFLEJOS VESTIBULOOCULARES

En respuesta al movimiento de la cabeza se producen varios reflejos vestibulares. Un reflejo conocido como **nistagmo** se produce como respuesta a la aceleración angular o giratoria de la cabeza. Cuando ésta gira, inicialmente los ojos se mueven en dirección opuesta a la rotación, intentando mantener la mirada en una dirección constante. Ese movimiento inicial es el componente lento del nistagmo. Una vez que los ojos se aproximan al límite de su movimiento lateral, hay un movimiento ocular rápido en la misma dirección que la rotación de la cabeza. Ese movimiento es el componente rápido del nistagmo, con el que los ojos «saltan» para fijar una nueva posición en el espacio. El nistagmo se define por la dirección del componente rápido: *el nistagmo ocurre en la dirección de la rotación de la cabeza.*

Si la rotación se detiene bruscamente, los ojos se mueven en la dirección opuesta a la del giro original. Ese movimiento ocular se llama **nistagmo posrotatorio.** Durante el período posrotatorio la persona tiende a caer en la dirección de la rotación original (debido a estimulación de los músculos extensores contralaterales), debido a que *cree* que está girando en la dirección opuesta.

Prueba de los reflejos vestibulooculares

La función vestibular se puede evaluar a partir de los fenómenos del nistagmo y del nistagmo posrotatorio.

La **prueba de Bárány consiste en hacer rotar a un** individuo en una silla especial a unas 10 revoluciones. En el individuo con función vestibular normal, la rotación a la derecha provoca el nistagmo *rotatorio* derecho, el nistagmo *posrotatorio* izquierdo y la caída hacia la derecha durante el período que sigue a la rotación. De modo similar, la rotación hacia la izquierda provoca nistagmo rotatorio izquierdo, nistagmo posrotatorio derecho y caída hacia la izquierda durante el período posrotatorio.

La **prueba oculovestibular** consiste en la estimulación térmica de los oídos internos, con estimulación por separado de los canales semicirculares horizontales derecho e izquierdo. El paciente debe inclinar la cabeza hacia atrás 60 grados para que los canales horizontales adopten una orientación vertical. El enjuagado del oído con agua caliente o fría provoca el flujo de la endolinfa, que desvía la cúpula como si rotase la cabeza. Se produce nistagmo durante unos 2 min. El **agua caliente** provoca nistagmo hacia el lado tratado y el **agua fría,** hacia el lado no tratado.

Olfato

Los sentidos químicos detectan los estímulos químicos y transducen de esos estímulos en energía eléctrica que puede ser transmitida por el sistema nervioso. El olfato, el sentido del olor, es uno de los sentidos químicos. Se trata de un sentido innecesario para la supervivencia en los humanos, pero mejora la calidad de vida e incluso protege contra peligros.

La **anosmia** es la ausencia de olfato, la **hiposmia** consiste en la disminución del sentido del olfato y la **disosmia** es la distorsión del sentido del olfato. El traumatismo cefálico, las infecciones respiratorias superiores, los tumores de la fosa anterior y la exposición a las sustancias químicas (que destruyen el epitelio olfativo) pueden alterar el sentido del olfato.

RECEPTORES DEL EPITELIO OLFATIVO

Las moléculas olorosas están en la fase gaseosa y alcanzan los receptores olfativos a través de la cavidad nasal: el aire entra en los orificios nasales, cruza la cavidad nasal y pasa a la nasofaringe. La cavidad nasal contiene unas estructuras llamadas cornetes, algunas de ellas están tapizadas por el epitelio olfativo, que contiene las células receptoras olfativas. El resto de la cavidad nasal está tapizado por epitelio respiratorio. Los cornetes actúan como deflectores, causando turbulencias en el flujo de aire y permitiendo el acceso a las regiones superiores de la cavidad nasal.

El **epitelio olfativo** consta de tres tipos de células: de soporte, basales y receptoras olfativas (fig. 3-24).

- Las **células de soporte** son células epiteliales columnares tapizadas por microvellosidades en su borde mucoso y repletas de gránulos secretores.
- Las **células basales** se encuentran en la base del epitelio olfativo y son células madre indiferenciadas que dan lugar a las células receptoras olfativas. Esas células madre experimentan mitosis, produciendo una renovación continua de las células receptoras.
- Las **células receptoras olfativas** son también **neuronas aferentes primarias** y constituyen el sitio de unión, detección y transducción de las sustancias olorosas. Las moléculas olorosas se unen a receptores en los cilios, que se extienden en la mucosa nasal. Los axones de las células receptoras olfativas abandonan el epitelio olfativo y viajan centralmente hasta el bulbo olfativo. Esos axones deben pasar a través de la **placa cribiforme** (en la base del cráneo) para alcanzar el bulbo olfativo. Así, las fracturas de la placa cribosa pueden seccionar neuronas olfativas y conducir a trastornos olfativos (p. ej., anosmia). Los axones de los nervios olfativos son desmielinizados y constituyen unas de las fibras más pequeñas y lentas del sistema nervioso (recuérdese la relación entre el diámetro de la fibra, la mielinización y la velocidad de conducción, v. cap. 1).

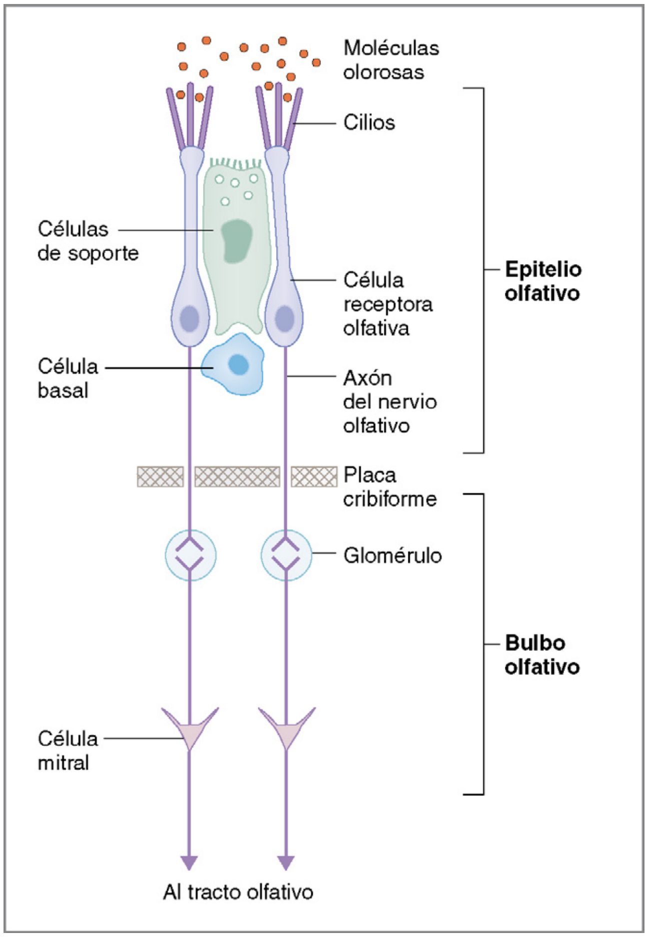


Figura 3-24 **Vías olfativas que muestran el epitelio y el bulbo olfativo.**

Puesto que las células receptoras olfativas también son neuronas aferentes primarias, el reemplazo continuo de las células receptoras a partir de las células basales indica la existencia de **neurogénesis continua.**

TRANSDUCCIÓN OLFATIVA

La transducción en el sistema olfativo comporta que una señal química debe convertirse en una señal eléctrica que se pueda transmitir al SNC. Los pasos de la transducción olfativa son los siguientes:

1. Las moléculas olorosas se unen a **proteínas receptoras olfativas** que están en los cilios de las células receptoras olfativas. Existen por lo menos 1.000 proteínas olfativas receptoras (miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G), cada una de ellas presente en una célula receptora olfativa diferente.
2. Las proteínas receptoras olfativas se acoplan a la adenilciclasa por medio de una proteína G llamada $\mathbf{G_{olf}}$. La unión de la sustancia olorosa activa la G_{olf}, con lo que se activa la **adenilciclasa.**
3. La adenilciclasa cataliza la conversión de ATP en AMPc. Al aumentar los niveles intracelulares de AMPc, se produce la **apertura de los canales de $\mathbf{Na^+}$** en la membrana celular del receptor olfativo. Al abrirse estos canales, se despolariza la membrana de la célula receptora (es decir, el potencial de la membrana se desvía hacia el potencial de equilibrio del Na^+). Ese potencial de receptor despolarizante sitúa el potencial de membrana más cerca del umbral y despolariza el segmento inicial del axón del nervio olfativo. Después se generan potenciales de acción que se propagan a lo largo de los axones del nervio olfativo hasta alcanzar el bulbo olfativo.

CODIFICACIÓN DE LOS ESTÍMULOS OLFATIVOS

No se conoce con exactitud el mecanismo de codificación de los estímulos olfativos; es decir, ¿cómo *reconocemos* el olor de una rosa, una gardenia o de una persona en particular, y cómo *diferenciamos* entre una rosa y una gardenia?

Conocemos la información siguiente: (1) las proteínas receptoras olfativas *no* están dedicadas a una sola sustancia olorosa, y cada proteína puede responder a varias de esas sustancias. (2) A pesar de todo, las proteínas receptoras olfativas son selectivas, responden a unas sustancias olorosas más que a otras, y hay ciertas sustancias a las que no responden en absoluto. (3) Las diferentes proteínas receptoras olfativas muestran respuestas distintas a la misma sustancia olorosa. Por ejemplo, la proteína receptora «A» tiene una respuesta mucho más fuerte a la «manzana» que la proteína receptora «B». (4) Si la respuesta a una determinada sustancia olorosa se examina en muchos receptores, se pueden observar patrones distintos para las diferentes sustancias. Es lo que se conoce como **patrón de actividad entre fibras.** Cada sustancia olorosa produce un patrón único de actividad a través de una población de receptores, que se proyecta en determinados glomérulos del bulbo olfativo («mapa de olor»). El SNC interpreta después esos mapas de olor (p. ej., una rosa, una gardenia o una persona en particular).

VÍAS OLFATIVAS

Ya se ha indicado que las células receptoras olfativas son las neuronas aferentes primarias en el sistema olfativo. Los axones de las células receptoras salen del epitelio olfativo, pasan a través de la placa cribiforme y establecen sinapsis con las dendritas apicales de las **células mitrales** (neuronas de segundo orden) en el **bulbo olfativo.** Esas sinapsis ocurren en grupos llamados **glomérulos** (v. fig. 3-24). En ellos, unos 1.000 axones de receptores olfativos convergen en una célula mitral. Las células mitrales están dispuestas en una sola capa en el bulbo olfativo y tienen dendritas laterales además de las dendritas apicales. El bulbo olfativo contiene también células granulares y células periglomerulares (no se muestran). Dichos tipos de células son interneuronas inhibidoras que establecen **sinapsis dendrodendríticas** con las células mitrales vecinas. La información inhibidora tiene una función similar a la de las células horizontales de la retina y puede proporcionar inhibición lateral que «afina» la información proyectada hacia el SNC.

Las células mitrales del bulbo olfativo se proyectan hacia centros superiores del SNC. Conforme el tracto olfativo se aproxima a la base del encéfalo, se divide en dos tractos principales, uno lateral y otro medial. El **tracto olfativo lateral** establece sinapsis en la corteza olfativa primaria, que contiene la corteza prepiriforme. El **tracto olfativo medial** se proyecta hacia la comisura anterior y el bulbo olfativo contralateral.

Gusto

El segundo sentido químico es el **gusto.** Las sustancias químicas que pueden estimularlo son detectadas y transducidas por quimiorreceptores localizados en las papilas gustativas. Los sabores son el resultado de la mezcla de cinco cualidades gustativas elementales: salado, dulce, agrio, amargo y umami (que se puede identificar en muchas sustancias añadidas a los alimentos, sobre todo en el glutamato monosódico).

Los trastornos del sentido del gusto no representan un peligro para la vida, pero pueden alterar la calidad de vida, influir en el estado nutricional y aumentar la posibilidad de envenenamiento accidental. Algunos de esos trastornos son la **ageusia** (ausencia de gusto), la **hipogeusia** (disminución de la sensibilidad gustativa), la **hipergeusia** (aumento de la sensibilidad gustativa) y la **disgeusia** (distorsión del gusto, como la sensación de sabor sin que haya estímulos gustativos).

BOTONES Y RECEPTORES GUSTATIVOS

Las células receptoras del gusto se encuentran en el interior de los botones gustativos en la lengua, el paladar, la faringe y la laringe. Los botones gustativos de la lengua están en las papilas gustativas, que incluyen hasta varios cientos de botones. Son anatómicamente similares al epitelio olfativo y constan en tres tipos de células: de soporte, basales y receptoras (fig. 3-25).

- Las **células de soporte** se encuentran entre las células receptoras del gusto. No responden a los estímulos gustativos y se desconoce cuál es su función.
- Las **células basales** son células madre indiferenciadas que sirven como precursoras de las células receptoras del gusto (al igual que las células basales sirven como precursoras de las células receptoras olfativas). Las células basales sufren un **reemplazo continuo** y las células nuevas, que se generan más o menos cada 10 días, migran hacia el centro del botón gustativo, donde se diferencian en células receptoras nuevas. Las células receptoras nuevas son necesarias para sustituir a las que se desprenden de la lengua.
- Las **células receptoras del gusto** son los quimiorreceptores del sistema del gusto. Recubren los botones gustativos y prolongan microvellosidades hacia el interior de los poros gustativos. Las **microvellosidades** proporcionan un área superficial grande para la detección de estímulos químicos. A diferencia del sistema olfativo (en el que las células receptoras son las neuronas aferentes primarias), en el sistema gustativo las células receptoras *no son neuronas,* sino células epiteliales especializadas que funcionan como quimiorreceptores

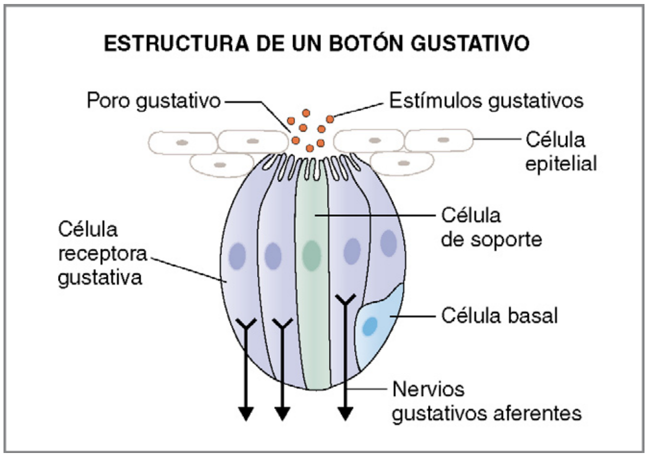

ESTRUCTURA DE UN BOTÓN GUSTATIVO
Poro gustativo
Estímulos gustativos
Célula epitelial
Célula de soporte
Célula receptora gustativa
Célula basal
Nervios gustativos aferentes

Figura 3-25 Estructura de un botón gustativo.

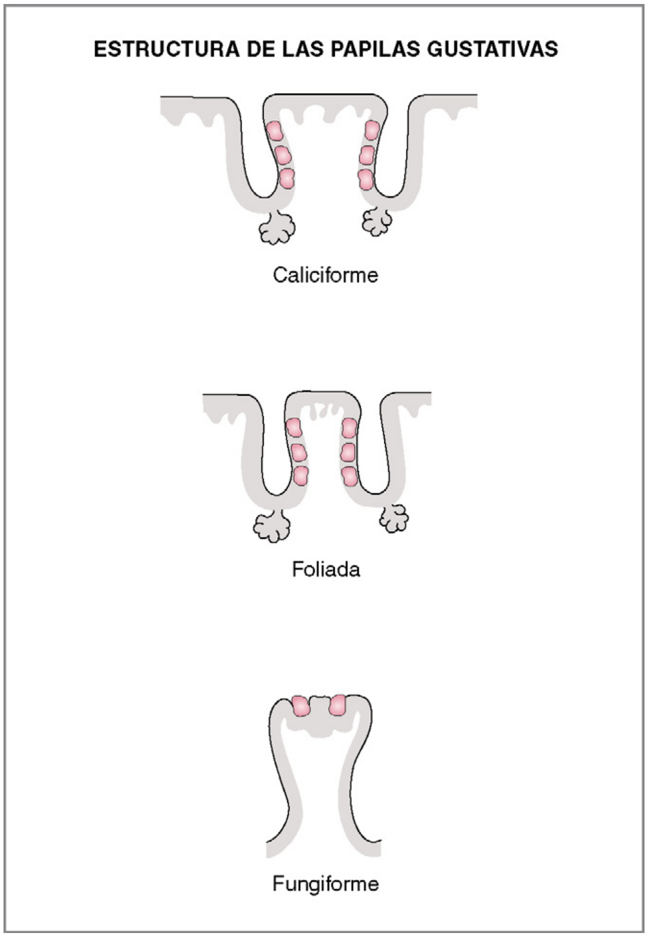


Figura 3-26 **Estructura de las papilas gustativas recubiertas de papilas gustativas.**

y transducen los estímulos químicos en señales eléctricas. Las fibras aferentes inervan las células receptoras del gusto y transmiten esa información al SNC.

Los botones gustativos de la lengua se organizan en **papilas** especializadas (fig. 3-26). Hay tres tipos de papilas que contienen botones gustativos: caliciformes, foliadas y fungiformes.

- Las **papilas caliciformes** son las más grandes, pero menos numerosas. Están dispuestas en hileras en la base de la lengua y cada una de ellas está rodeada por una depresión en forma de cáliz, con los botones gustativos a lo largo de los lados de la depresión. Debido a su gran tamaño, casi la mitad de los botones gustativos se encuentran en papilas circunvaladas. Las células gustativas de las papilas circunvaladas están inervadas por los VII y IX PC.
- Las **papilas foliadas** se encuentran en los bordes laterales de la lengua. Los botones gustativos se encuentran en pliegues de los lados de las papilas.
- Las **papilas fungiformes** están diseminadas sobre la superficie dorsal de la lengua y son más numerosas cerca de la punta anterior. Son fungiformes (tienen forma de hongo) y cada papila contiene de 3 a 5 botones gustativos.

  Las papilas fungiformes son translúcidas, con un suministro sanguíneo abundante que las hace aparecer como puntos rojos en la superficie de la lengua. Las células gustativas de las papilas fungiformes están inervadas exclusivamente por la cuerda del tímpano del VII PC.

TRANSDUCCIÓN DEL GUSTO

Para detectar las cinco cualidades gustativas básicas, las distintas áreas de la lengua deben tener una sensibilidad específica (fig. 3-27). Todas las cualidades gustativas pueden detectarse sobre la superficie completa de la lengua, pero las diferentes regiones tienen umbrales distintos. La punta de la lengua es la que más responde a los sabores dulce, salado y umami, mientras que la parte posterior responde más al amargo, y los lados responden más al agrio.

Los mecanismos de transducción de las señales químicas para las cinco cualidades gustativas se muestran en la figura 3-28. En la mayoría de los casos, en último término la transducción lleva a la despolarización de la membrana del receptor del gusto (es decir, un potencial generador despolarizante). Esa despolarización conduce a potenciales de acción en los nervios aferentes que inervan esa porción de la lengua. Para la sensación **amarga,** las moléculas estimuladoras se unen a receptores acoplados a la proteína G en la membrana del receptor del gusto y, mediados por un mecanismo inositol 1,4,5-trifosfato (IP$_3$)/Ca^{2+}, abren los llamados canales de potencial receptor transitorio (TRP, del inglés *transient receptor potential*) y provocan la despolarización. En el caso de los sabores **dulce y umami,** las moléculas se unen a una clase diferente de receptores acoplados a la proteína G en la membrana de la célula receptora gustativa mediados por IP$_3$/Ca^{2+}, abren canales TRP y provocan la despolarización.

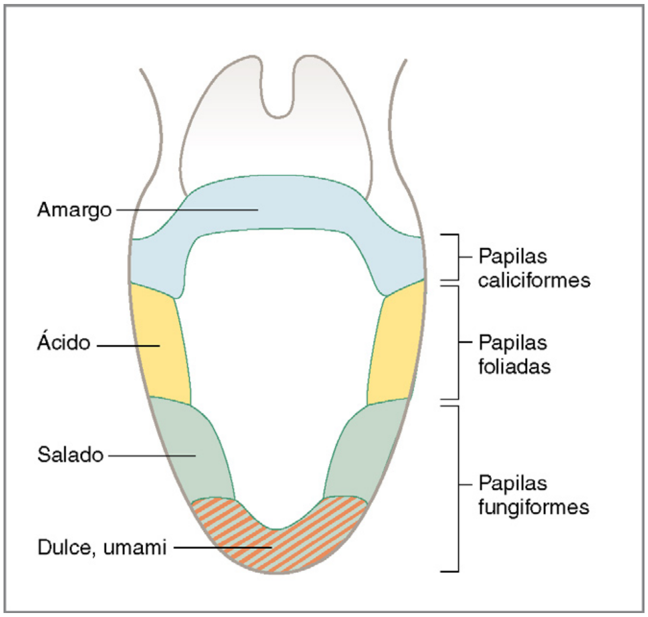


Figura 3-27 **Organización de las papilas gustativas de la lengua.** Se muestran las papilas caliciformes, foliadas y fungiformes y los sabores que detectan.

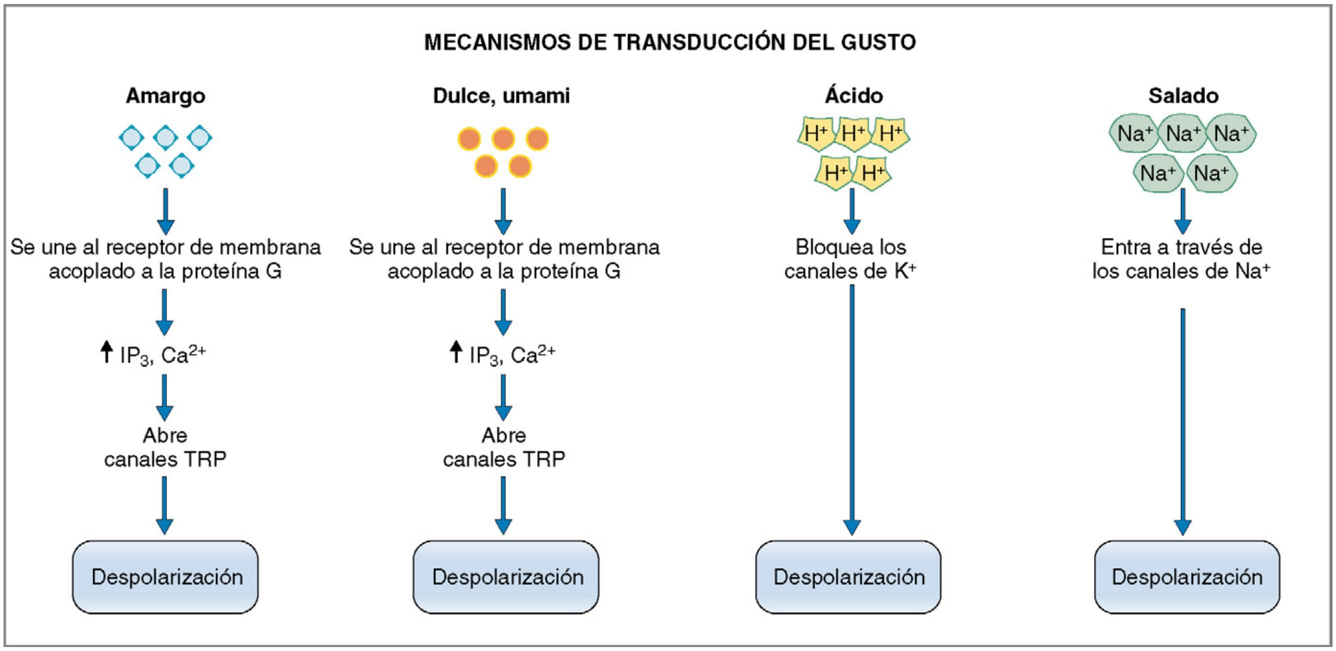

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DEL GUSTO
Amargo
Dulce, umami
Ácido
Salado
H+ H+ H+
H+ H+
Na+ Na+ Na+
Na+ Na+
Se une al receptor de membrana acoplado a la proteína G
Se une al receptor de membrana acoplado a la proteína G
Bloquea los canales de K+
Entra a través de los canales de Na+
↑ IP3, Ca2+
↑ IP3, Ca2+
Abre canales TRP
Abre canales TRP
Despolarización
Despolarización
Despolarización
Despolarización

Figura 3-28 **Mecanismos de transducción en las células receptoras gustativas.** AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; PRT, potencial de receptor transitorio.

Para el sabor **amargo** (mediado por H^+), el H^+ entra en el receptor del gusto a través de canales específicos y produce el cierre de los canales K^+ de la membrana y la despolarización. Para el sabor **salado** (mediado por Na^+), el Na^+ entra en el receptor del gusto a través de los canales de Na^+ de la membrana, produciendo directamente una despolarización.

CODIFICACIÓN DE LOS ESTÍMULOS GUSTATIVOS

No se conoce con precisión cómo se codifican en el SNC las cualidades gustativas. Una de las teorías defiende la existencia de un **patrón de actividad entre fibras,** en el que cada fibra gustativa responde mejor a un estímulo, aunque también responde en menor grado a otros. Así, una fibra gustativa aferente puede responder mejor a la sal pero también responde al ácido. Otra fibra gustativa puede responder mejor al ácido y responder también al sabor amargo. Entonces, cada fibra gustativa aferente recibe información desde una población de receptores gustativos con un *patrón* distintivo de respuesta. El patrón de respuesta *a través de* muchas fibras codifica una sensación de sabor particular.

VÍAS GUSTATIVAS

Como se ha mencionado, el gusto se inicia con transducción de señales químicas en las células receptoras gustativas, localizadas en los botones gustativos. La transducción conduce a potenciales receptores despolarizantes, que originan potenciales de acción en neuronas aferentes primarias inervadoras de regiones específicas de la lengua. Las diferentes regiones de la lengua son inervadas por ramas de tres pares craneales. El tercio posterior de la lengua (más sensible a los sabores amargo y agrio) es inervado por el nervio glosofaríngeo (IX PC). El nervio facial (VII PC) inerva los dos tercios anteriores de la lengua (más sensibles a los sabores dulce, umami y salado). El dorso de la faringe y la epiglotis están inervados por el nervio vago (X PC). Esos tres pares craneales (VII, IX y X) entran en el tronco del encéfalo, ascienden por el **tracto solitario** y terminan en neuronas de segundo orden en el **núcleo solitario** del bulbo. Las neuronas de segundo orden se proyectan en el mismo lado hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo. Las neuronas de tercer orden abandonan el tálamo y terminan en la corteza gustativa.

Sistemas motores

La postura y el movimiento dependen de una combinación de reflejos involuntarios coordinados por la médula espinal y de acciones voluntarias controladas por centros encefálicos superiores.

ORGANIZACIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA POR LA MÉDULA ESPINAL

La postura y el movimiento dependen de la contracción de algunos músculos esqueléticos, al mismo tiempo que otros músculos permanecen relajados. Recuérdese que la activación y la contracción de los músculos esqueléticos están controladas por las motoneuronas que los inervan. El sistema motor está diseñado para ejecutar esa respuesta coordinada en gran parte a través de reflejos integrados en la médula espinal.

UNIDADES MOTORAS

La **unidad motora** se define como una *sola* motoneurona y las fibras musculares inervadas por ella. El número de fibras musculares inervadas puede variar desde unas pocas a miles de ellas, según la naturaleza de la actividad motora. Así, para los movimientos oculares que requieren control fino, las motoneuronas inervan sólo unas pocas fibras musculares. Para los músculos posturales que intervienen en movimientos grandes, las motoneuronas inervan miles de fibras musculares. Un **conjunto de motoneuronas** es el grupo de motoneuronas que inervan fibras pertenecientes al mismo músculo.

La fuerza de contracción de un músculo es graduada por el **reclutamiento** de unidades motoras (principio del tamaño). Por ejemplo, las motoneuronas pequeñas inervan unas pocas fibras musculares y puesto que tienen umbrales más bajos, se activan primero. Además, las motoneuronas pequeñas en general también producen menores cantidades de fuerza. Por otra parte, las motoneuronas grandes inervan numerosas fibras musculares. Tienen umbrales más altos para activar potenciales de acción; en consecuencia se activan más tarde. Puesto que las motoneuronas grandes inervan muchas fibras musculares, también generan mayores cantidades de fuerza. El **principio del tamaño** afirma que cuantas más unidades motoras se reclutan, participan motoneuronas progresivamente mayores y se genera mayor tensión.

Tipos de motoneuronas

Existen dos tipos de motoneuronas, α y γ. Las **motoneuronas α** inervan fibras musculares esqueléticas extrafusales. Los potenciales de acción de las motoneuronas α conducen a potenciales de acción en las fibras musculares extrafusales que inervan, lo que conduce a contracción (v. capítulo 1). Las **motoneuronas γ** inervan fibras musculares intrafusales especializadas, un componente de los husos musculares. La función global de los husos musculares es detectar la longitud muscular; la función de las motoneuronas γ que las inervan es ajustar la sensibilidad de los husos musculares (de forma que respondan apropiadamente cuando las fibras extrafusales γ se contraen y acortan). Las motoneuronas α y las γ son coactivadas (activadas simultáneamente), de forma que los husos musculares permanecen sensibles a los cambios de la longitud muscular incluso cuando el músculo se contrae y acorta.

Tipos de fibras musculares

Como ya se ha indicado, hay dos tipos de fibras musculares: extrafusales e intrafusales. Las **fibras extrafusales** constituyen la mayoría del músculo esquelético, son inervadas por motoneuronas α y su función es generar fuerza. Las **fibras intrafusales** son fibras especializadas inervadas por motoneuronas γ, demasiado pequeñas para generar una fuerza significativa. Se encuentran encapsuladas en vainas, para formar husos musculares que discurren paralelos a las fibras extrafusales.

HUSOS MUSCULARES

Los husos musculares se distribuyen entre las fibras extrafusales y abundan especialmente en los músculos responsables de los movimientos finos (p. ej., los del ojo). Los husos musculares son órganos con una forma alargada que están compuestos de fibras musculares intrafusales e inervados por fibras nerviosas sensoriales y motoras, como se ilustra en la figura 3-29. Los husos musculares están conectados al tejido conectivo y dispuestos paralelamente a las fibras musculares extrafusales.

Fibras musculares intrafusales de los husos musculares

En los husos musculares existen dos tipos de fibras intrafusales: fibras de bolsa nuclear y fibras de cadena nuclear (v. fig. 3-29). En general, ambos tipos de fibras están presentes en cada huso muscular, pero las fibras de cadena nuclear son más abundantes que las de bolsa nuclear. (Existen 5 o 6 fibras de cadena nuclear por huso muscular, en comparación con dos fibras de bolsa nuclear.) Las **fibras de bolsa nuclear** son más grandes y sus núcleos están acumulados en una región central («bolsa»). Las **fibras de cadena nuclear** son más pequeñas y sus núcleos están dispuestos en hileras («cadenas»).

Inervación de los husos musculares

Los husos musculares están inervados por nervios sensoriales (aferentes) y motores (eferentes).

- La **inervación sensorial** del huso muscular consiste en un único **nervio aferente del grupo Ia** que inerva la región central de las fibras de la bolsa nuclear y de las fibras de cadena nuclear, y **nervios aferentes del grupo II** que inervan principalmente las fibras de cadena nuclear. Conviene recordar que las fibras de grupo I son algunos de los nervios más grandes del cuerpo, por lo que sus velocidades de conducción son más rápidas. Esas fibras forman terminaciones primarias en un terminal con forma espiral alrededor de la región central de las fibras de bolsa nuclear y de cadena nuclear. Las fibras del grupo II tienen diámetros y velocidades de conducción intermedias. Las fibras del grupo II forman terminaciones secundarias, sobre todo en las fibras de cadena nuclear.
- La **inervación motora** del huso muscular consiste en dos tipos de motoneuronas γ: dinámicas y estáticas. Las **motoneuronas γ dinámicas** establecen sinapsis sobre las fibras de bolsa nuclear en las «terminaciones en placa». Las **motoneuronas γ estáticas** establecen sinapsis sobre las fibras de cadena nuclear en «terminaciones en estela», que se extienden sobre distancias más largas. Las motoneuronas γ son más pequeñas y lentas que las motoneuronas α que inervan las fibras extrafusales. También en este caso, la función de las motoneuronas γ (estáticas o dinámicas) consiste en regular la sensibilidad de las fibras musculares intrafusales a las que inervan.

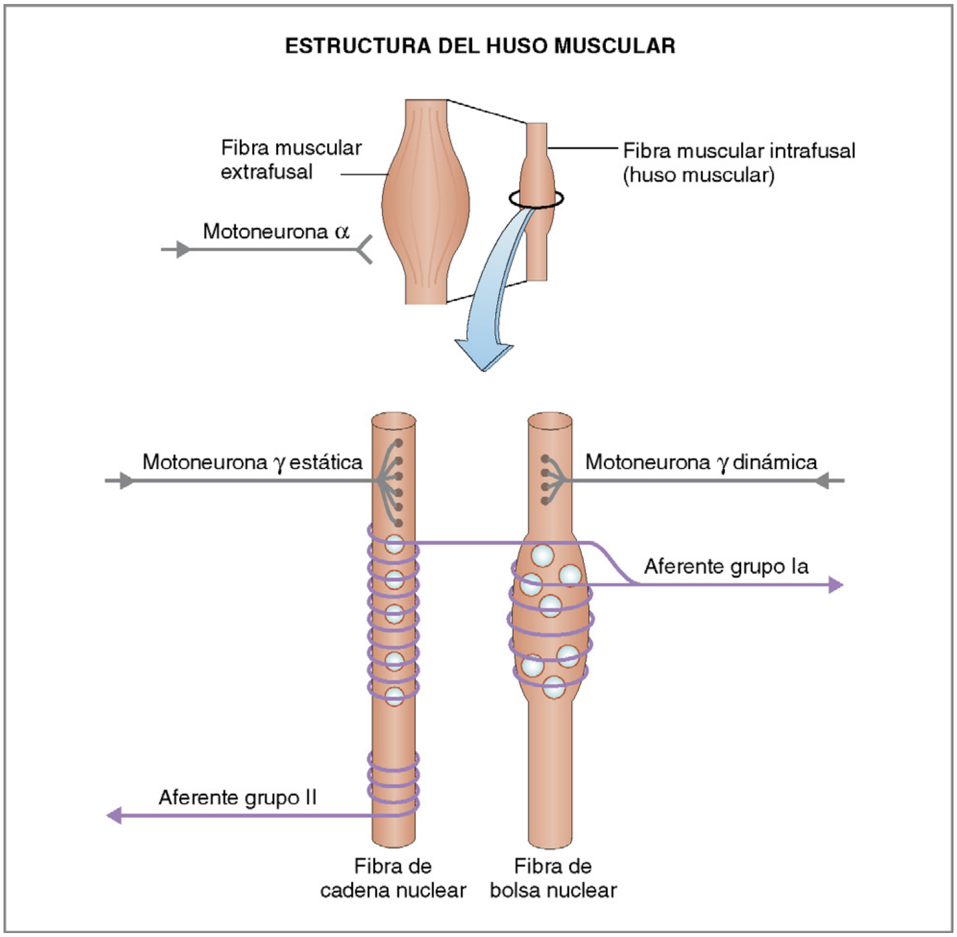


Figura 3-29 **Estructura del huso muscular.** Se muestra una fibra muscular intrafusal en relación con una fibra muscular extrafusal.

Función de los husos musculares

Los husos musculares son **receptores de estiramiento** cuya función consiste en corregir los cambios de longitud del músculo cuando las fibras musculares extrafusales se acortan (por contracción) o se alargan (por estiramiento). Así, los reflejos del huso muscular actúan para devolver el músculo a su longitud de reposo después de su acortamiento o alargamiento. Para ilustrar la función del reflejo del huso muscular, consideremos los fenómenos que ocurren cuando un músculo se estira.

1. Cuando un músculo se estira, las fibras musculares extrafusales se alargan. Debido a su disposición paralela en el músculo, las fibras musculares intrafusales también se alargan.
2. El aumento de longitud de las fibras intrafusales es detectado por las fibras aferentes sensoriales que las inervan. Las **fibras aferentes del grupo Ia** (que inervan la región central de las fibras de bolsa nuclear y de cadena nuclear) detectan la *velocidad* del cambio de longitud y las **fibras aferentes del grupo II** (que inervan las fibras de cadena nuclear) detectan la *longitud* de la fibra muscular. Así, cuando el músculo se estira, el aumento de longitud de las fibras intrafusales activa las fibras aferentes sensoriales tanto del grupo Ia como del II.
3. La activación de las fibras aferentes del grupo Ia estimula las motoneuronas α en la médula espinal. Esas motoneuronas α inervan las fibras extrafusales en el músculo homónimo, y al activarse hacen que el músculo se contraiga (es decir, se acorte). Así, el estiramiento (alargamiento) original es contrarrestado cuando el reflejo hace que el músculo se contraiga y se acorte. Las motoneuronas γ se activan junto con las motoneuronas α, asegurando que el huso muscular permanece sensible a los cambios de la longitud muscular, incluso durante la contracción.

REFLEJOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Los reflejos de la médula espinal son respuestas **estereotípicas** a clases específicas de estímulos, como el estiramiento del músculo. El circuito neuronal que dirige esa respuesta motora se denomina **arco reflejo.** El arco reflejo incluye los receptores sensoriales; los nervios aferentes sensoriales, que transmiten información a la médula espinal; las interneuronas en la médula espinal y las motoneuronas, que dirigen al músculo para que se contraiga o relaje.

El reflejo de estiramiento es el más simple de todos los reflejos medulares, con sólo una sinapsis entre los nervios aferentes sensoriales y los eferentes motores. El reflejo tendinoso de Golgi es de complejidad intermedia y tiene dos sinapsis. El reflejo medular más complejo es el de flexión-retirada, que tiene múltiples sinapsis. Las características de los tres tipos de reflejos medulares espinales se resumen en la tabla 3-5.

Tabla 3-5 Reflejos musculares

Tipo de reflejo (ejemplo)	Número de sinapsis	Estímulo para el reflejo	Fibras aferentes sensoriales	Respuestas
Reflejo de estiramiento (reflejo rotuliano)	Una	Estiramiento (alargamiento) del músculo	Ia	Contracción del músculo
Reflejo tendinoso de Golgi (reflejo de cierre de navaja)	Dos	Contracción (acortamiento) del músculo	Ib	Relajación del músculo
Reflejo de flexión-retirada (tocar una estufa caliente)	Numerosas	Dolor; temperatura	II, III y IV	Flexión ipsolateral; extensión contralateral

Reflejo de estiramiento

El reflejo rotuliano ilustra el reflejo de estiramiento (fig. 3-30). El reflejo de estiramiento sólo tiene una sinapsis entre los nervios aferentes sensoriales (aferentes grupo Ia) y los nervios eferentes motores (motoneuronas α) y consta de los pasos siguientes:

1. Cuando el músculo es estirado, las fibras aferentes grupo Ia en el huso muscular se activan y aumenta su frecuencia de activación. Dichos aferentes entran en la médula espinal, establecen sinapsis *directamente* con las motoneuronas α y las activan. Este conjunto de motoneuronas inerva el músculo homónimo.
2. Cuando esas motoneuronas α son activadas, provocan la contracción del músculo estirado originalmente (el músculo homónimo). Cuando el músculo se contrae, se acorta y, por tanto, reduce el estiramiento del huso muscular. Éste vuelve a su longitud original y la frecuencia de activación de las fibras aferentes del grupo Ia vuelve al nivel basal.
3. Simultáneamente, la información se envía desde la médula espinal para producir la contracción de los músculos sinérgicos y la relajación de los músculos antagonistas.

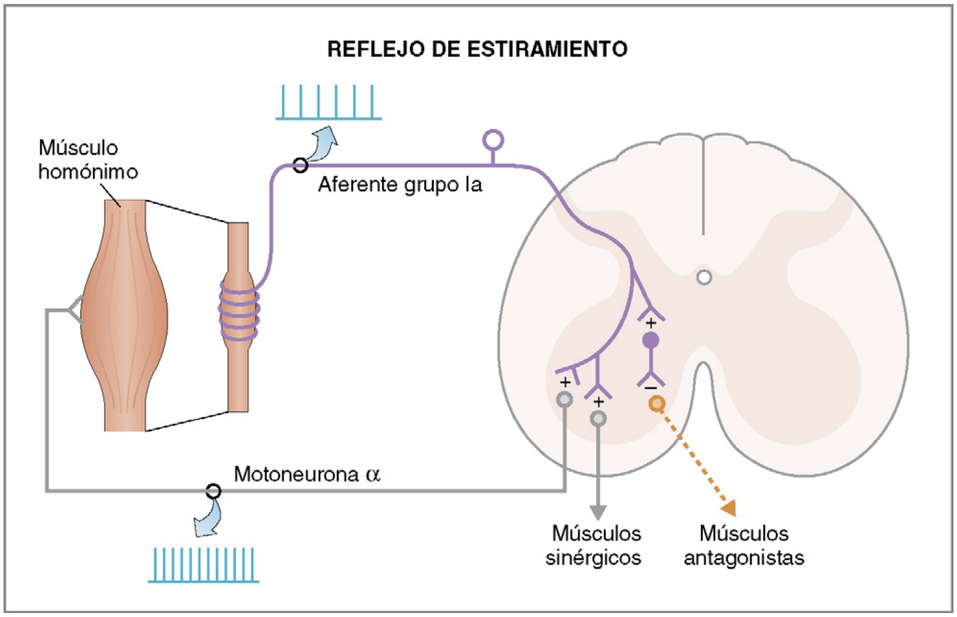
El **reflejo rotuliano** ilustra el reflejo de estiramiento. Dicho reflejo se provoca mediante percusión del tendón patelar con estiramiento del músculo cuádriceps. Cuando este músculo y sus husos musculares se estiran, se estimulan las fibras aferentes del grupo Ia, que establecen sinapsis con las motoneuronas α en la médula espinal y las activan. Las motoneuronas α inervan y producen la contracción del cuádriceps (el músculo estirado originalmente) que, cuando se contrae y acorta, produce la extensión de la pierna y provoca el característico reflejo rotuliano.

Reflejo tendinoso de Golgi

El reflejo tendinoso de Golgi es un reflejo medular disináptico que se conoce también como **reflejo miotáctico inverso** (inverso u opuesto al reflejo de estiramiento).

El **órgano tendinoso de Golgi** es un receptor de estiramiento situado en los tendones que detecta la contracción (acortamiento) del músculo y activa los nervios aferentes del grupo Ib. Los órganos tendinosos de Golgi están

Figura 3-30 Operación del reflejo de estiramiento. *Las línea continuas* muestran vías excitadoras; *las líneas de puntos* muestran pasos inhibidores. Las neuronas *perfiladas* son excitadoras; las neuronas *sólidas* son inhibidoras.



dispuestos en serie con las fibras musculares extrafusales (a diferencia de la disposición en paralelo de los husos musculares en el reflejo de estiramiento). Los pasos del reflejo tendinoso de Golgi se representan en la figura 3-31 y se describen a continuación:

1. Cuando el músculo se contrae, acorta las fibras musculares extrafusales y activa los órganos tendinosos de Golgi conectados a ellas. A continuación se activan las fibras aferentes del grupo Ib, que establecen sinapsis con las neuronas inhibidoras de la médula espinal. Esas interneuronas inhibidoras establecen sinapsis a su vez con las motoneuronas α.
2. Cuando se activan las interneuronas inhibidoras (se activan para *inhibir*), inhiben la activación de las motoneuronas α y producen la relajación del músculo homónimo (el músculo contraído originalmente).
3. Cuando se relaja el músculo homónimo, el reflejo causa también relajación de los músculos sinérgicos y la contracción de los músculos antagonistas.

El **reflejo de cierre de navaja** ilustra una forma exagerada del reflejo tendinoso de Golgi. Se trata de un reflejo anormal que se produce cuando aumenta el tono muscular (p. ej., hipertonía o espasticidad del músculo). Si se somete una articulación a flexión pasiva, inicialmente los músculos oponentes se resisten al movimiento pasivo. Sin embargo, si la flexión continúa, aumenta la tensión en el músculo opuesto y se activa el reflejo tendinoso de Golgi, lo que hace que los músculos opuestos se relajen y la articulación se flexione con rapidez. La resistencia inicial a la flexión seguida por flexión rápida es similar al modo en que se cierra una navaja de muelle: al principio la navaja se cierra lentamente contra una resistencia alta, y después se cierra de golpe con un chasquido.

Reflejo de flexión-retirada

Se trata de un reflejo polisináptico que aparece como respuesta a estímulos táctiles, dolorosos o nocivos. Las fibras aferentes somatosensoriales y de dolor inician un reflejo de flexión que provoca la retirada de la parte afectada como respuesta al estímulo doloroso o nocivo (p. ej., tocar una estufa caliente con la mano y después retirarla con rapidez). El reflejo produce **flexión** ipsolateral (es decir, en el lado del estímulo) y extensión en el otro lado (fig. 3-32). A continuación se detallan los pasos del reflejo de flexión-retirada:

1. Cuando un miembro entra en contacto con un estímulo doloroso (p. ej., la mano toca una estufa caliente), se activan las fibras aferentes reflejas flexoras (grupos II, III y IV), que establecen sinapsis con múltiples interneuronas en la médula espinal (es decir, es un reflejo polisináptico).
2. En el lado del estímulo se activan reflejos que provocan la contracción de los músculos flexores y relajación de los músculos extensores. Esa porción del reflejo produce flexión en el lado del estímulo (p. ej., retirar la mano de la estufa caliente).
3. En el lado contrario al estímulo doloroso se activan reflejos que provocan la contracción de los músculos extensores y relajación de los músculos flexores. Esa parte del reflejo produce la extensión del lado contralateral y se conoce como **reflejo extensor cruzado**. Así, si el estímulo doloroso se produce en el lado izquierdo, se flexionan o se retiran el brazo y la pierna izquierdos, y el brazo y la pierna derechos se extienden para conservar el equilibrio.
4. La **posdescarga** es una descarga neural persistente que se produce en los circuitos reflejos polisinápticos. Como resultado de la posdescarga, los músculos contraídos

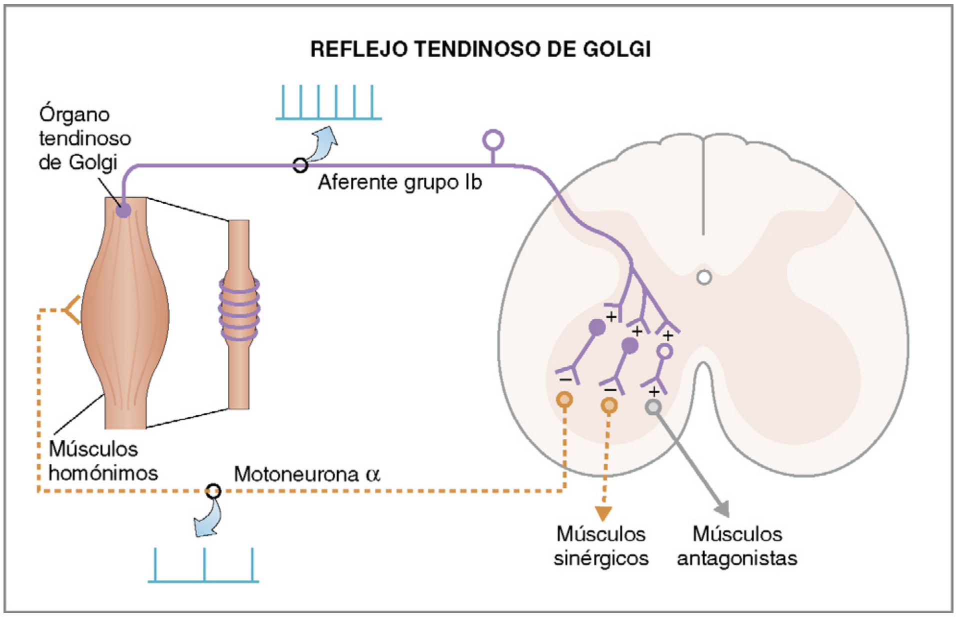


Figura 3-31 Operación del reflejo tendinoso de Golgi. Las *líneas continuas* muestran vías excitadoras; *las líneas de puntos* muestran pasos inhibidores. Las neuronas *perfiladas* son excitadoras; las neuronas *sólidas* son inhibidoras.

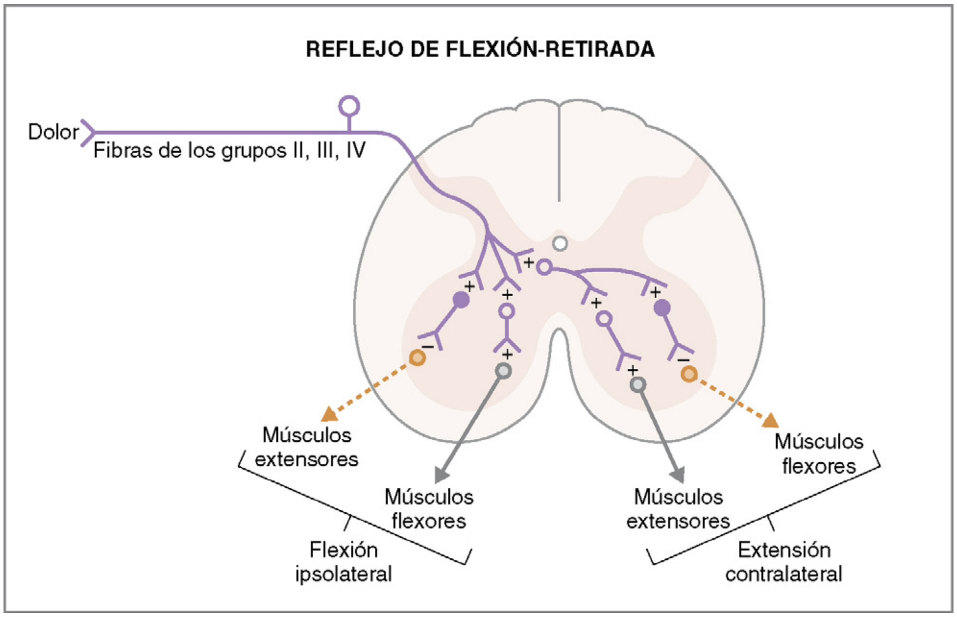


Figura 3-32 **Operación del reflejo de flexión-retirada.** Las *líneas sólidas* muestran vías excitadoras; *las líneas de puntos* muestran pasos inhibidores. Las neuronas *perfiladas* son excitadoras; las neuronas *sólidas* son inhibidoras.

permanecen así durante algún tiempo después de la activación del reflejo.

CONTROL DE LA POSTURA Y EL MOVIMIENTO POR EL TRONCO DEL ENCÉFALO

Las vías motoras descendentes (es decir, las que descienden desde la corteza cerebral y el tronco del encéfalo) se dividen en la vía piramidal y la extrapiramidal. Las **vías piramidales** las forman los tractos corticoespinales y corticobulbares que pasan a través de las pirámides bulbares y descienden directamente a las motoneuronas inferiores de la médula espinal. Todas las demás vías son **extrapiramidales** y se originan en las estructuras siguientes del tronco del encéfalo. Las vías extrapiramidales comprenden:

- El **tracto rubroespinal,** que se origina en el núcleo rojo y se proyecta a las motoneuronas de la médula espinal lateral. La estimulación del núcleo rojo produce la activación de los músculos flexores y la inhibición de los extensores.
- El **tracto pontino reticuloespinal,** que se origina en los núcleos de la protuberancia y se proyecta a la médula espinal ventromedial. La estimulación tiene un efecto activador generalizado sobre los músculos *tanto* flexores *como* extensores, pero activa en mayor medida los extensores.
- El **tracto bulbar reticuloespinal,** que se origina en la formación reticular bulbar y se proyecta a las motoneuronas de la médula espinal. La estimulación tiene un efecto inhibidor generalizado sobre los músculos flexores *y* extensores, pero especialmente sobre los extensores.
- El **tracto vestibuloespinal lateral,** que se origina en el núcleo vestibular lateral (núcleo de Deiters) y se proyecta a las motoneuronas ipsolaterales de la médula espinal. La estimulación produce la activación de los extensores e inhibición de los flexores.
- El **tracto tectoespinal,** que se origina en el colículo superior (tectum o «techo» del tronco del encéfalo) y se proyecta en la médula espinal cervical. Participa en el control de los músculos cervicales.

La formación reticular pontina y el núcleo vestibular lateral tienen efectos excitadores potentes sobre los músculos extensores. Por tanto, las lesiones del tronco del encéfalo *por encima* de la formación reticular pontina y el núcleo vestibular lateral, pero *por debajo* del mesencéfalo, causan un aumento drástico del tono extensor, llamado **rigidez descerebrada.** Las lesiones *por encima* del mesencéfalo *no* producen rigidez descerebrada.

CEREBELO

El cerebelo («cerebro pequeño») regula el movimiento y la postura, y además interviene en ciertas clases de aprendizaje motor. Ayuda a controlar la frecuencia, los límites, la fuerza y la dirección de los movimientos (lo que en conjunto se conoce como **sinergia**). El daño del cerebelo provoca falta de coordinación.

El cerebelo está localizado en la fosa posterior, inmediatamente debajo del lóbulo occipital. Está conectado con el tronco del encéfalo por los tres pedúnculos cerebelosos, que contienen fibras nerviosas aferentes y eferentes.

El cerebelo se divide en tres partes: vestibulocerebelo, espinocerebelo y pontocerebelo. El **vestibulocerebelo** está dominado por la información vestibular y controla el equilibrio y los movimientos oculares. El **espinocerebelo** está dominado por la información procedente de la médula espinal y controla la sinergia del movimiento. El **pontocerebelo** recibe mayoritariamente aferencias cerebrales a través de los núcleos protuberanciales y controla la planificación y la iniciación de los movimientos.

Capas de la corteza cerebelosa

La corteza cerebelosa tiene tres capas, que se describen en relación con sus células de salida, las células de Purkinje (fig. 3-33). Las capas de la corteza cerebelosa son:

- La **capa granulosa** es la más interna. Contiene células granulosas, células de Golgi tipo II y glomérulos. En los glomérulos, los axones de las fibras musgosas procedentes de los tractos espinocerebeloso y pontocerebeloso establecen sinapsis con las dendritas de las células granulosas y de Golgi tipo II.
- La **capa de células de Purkinje** es la capa media. Contiene células de Purkinje y su influencia es *siempre inhibidora.*
- La **capa molecular** es la más externa. Contiene células estrelladas externas, células en cesta, dendritas de células de Purkinje y de Golgi, y axones de células granulosas.

Los axones de las células granulosas forman fibras paralelas, que establecen sinapsis con las dendritas de las células de Purkinje, las células en cesta, las células estrelladas externas y las células de Golgi tipo II.

Información de entrada a la corteza cerebelosa

La **información excitadora** a la corteza cerebelosa la forman dos sistemas: el sistema de fibras trepadoras y el de fibras musgosas. Cada uno de ellos envía también ramas colaterales directamente a los núcleos cerebelosos profundos, además de las proyecciones a la corteza cerebelosa. Las proyecciones excitadoras procedentes de la corteza cerebelosa activan después circuitos secundarios, que modulan la información de salida de los núcleos cerebelosos a través de las células de Purkinje.

- Las **fibras trepadoras** se originan en la oliva inferior del bulbo raquídeo y se proyectan directamente a las células de Purkinje. Esas fibras establecen múltiples conexiones sinápticas a lo largo de las dendritas de las células de Purkinje, aunque cada una de esas células recibe información desde sólo *una* fibra trepadora, lo que pone de manifiesto la potencia de estas conexiones sinápticas. Un único potencial de acción de una fibra trepadora puede provocar múltiples ráfagas excitadoras

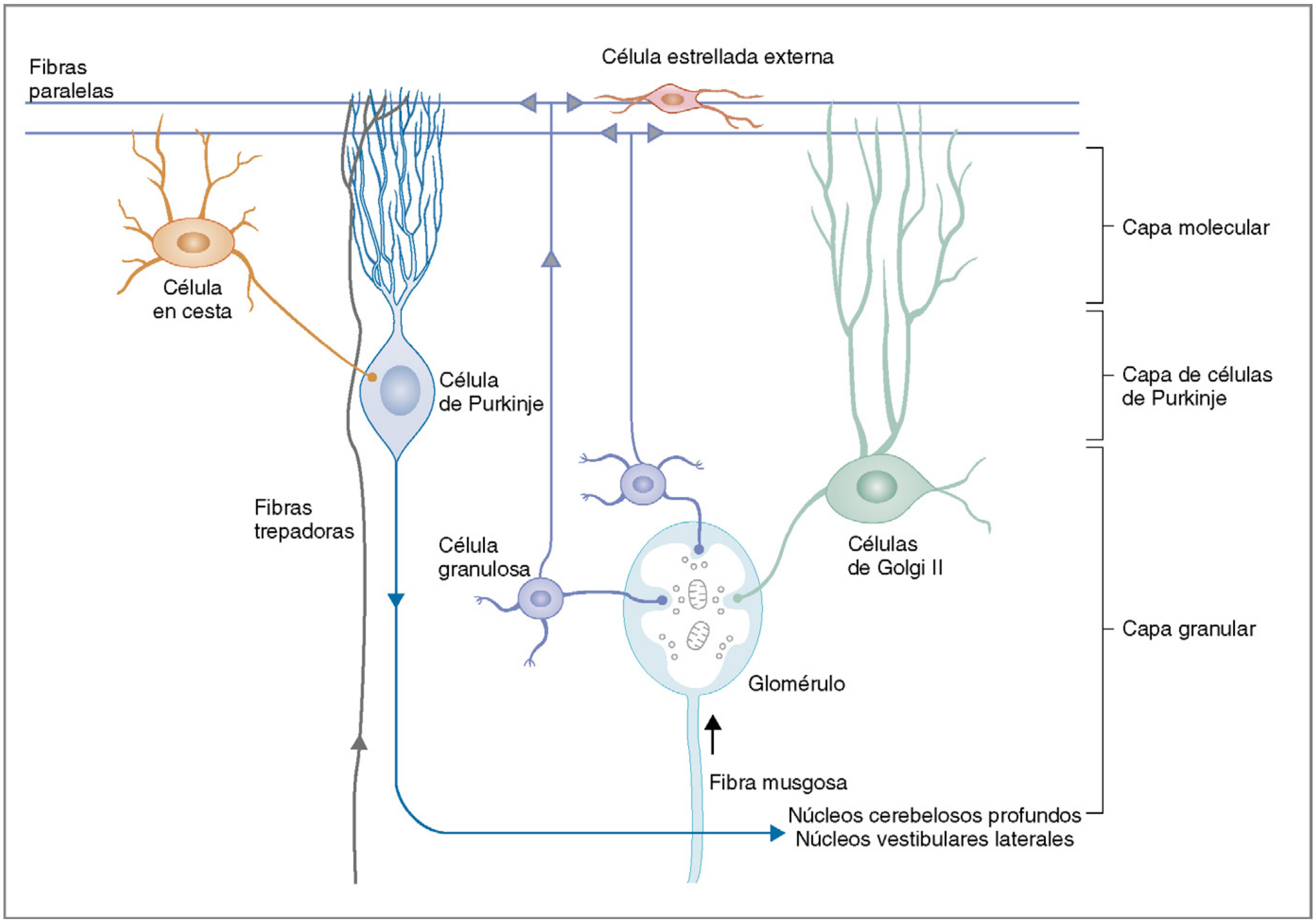

Fibras paralelas
Célula estrellada externa
Capa molecular
Célula en cesta
Célula de Purkinje
Capa de células de Purkinje
Fibras trepadoras
Célula granulosa
Células de Golgi II
Capa granular
Glomérulo
Fibra musgosa
Núcleos cerebelosos profundos
Núcleos vestibulares laterales

Figura 3-33 Estructuras de la corteza cerebelosa mostradas en sección transversal.

(los **potenciales complejos**) en las dendritas de las células de Purkinje. Se cree que las fibras trepadoras «condicionan» a las células de Purkinje y modulan sus respuestas a la información transmitida por las fibras musgosas. Las fibras trepadoras también pueden intervenir en el aprendizaje mediado por el cerebelo.

- Las **fibras musgosas** aportan la mayoría de la información de entrada cerebelosa. Constan de aferentes vestibulocerebelosos, espinocerebelosos y pontocerebelosos. Se proyectan en las células granulosas, que son interneuronas excitadoras localizadas en colecciones de sinapsis llamadas glomérulos. Los axones de esas células granulosas ascienden después hasta la capa molecular, donde se bifurcan y dan lugar a las fibras paralelas. Las **fibras paralelas** de las células granulosas entran en contacto con las dendritas de *numerosas* células de Purkinje, produciendo un «haz» de excitación a lo largo de la hilera de células de Purkinje. El árbol dendrítico de cada célula de Purkinje puede recibir información desde hasta 250.000 fibras paralelas. A diferencia de la aportación de las fibras trepadoras a las dendritas de Purkinje (que producen potenciales complejos), la aportación de las fibras musgosas da lugar a potenciales de acción únicos llamados **potenciales simples.** Estas fibras paralelas también establecen sinapsis con las interneuronas cerebelosas (en cesta, estrelladas y de Golgi II).

Interneuronas del cerebelo

La función de las interneuronas cerebelosas es **modular** la información de salida de las células de Purkinje. Con la excepción de las células granulosas, todas las interneuronas cerebelosas son inhibidoras. Las células granulares proporcionan información excitadora a las células en cesta, las células estrelladas, las células de Golgi II y las células de Purkinje. Las células en cesta y las células estrelladas inhiben a las células de Purkinje (a través de fibras paralelas). Las células de Golgi tipo II inhiben a las células granulosas, con lo que reducen su efecto excitador sobre las células de Purkinje.

Vía de salida de la corteza cerebelosa

La única vía de salida de la corteza cerebelosa se produce a través de los **axones de las células de Purkinje.** La información de salida de las células de Purkinje en ***siempre*** **inhibidora,** puesto que el neurotransmisor liberado en esas sinapsis es el ácido γ-aminobutírico **(GABA)** (v. cap. 1). Los axones de las células de Purkinje se proyectan topográficamente en los núcleos cerebelosos profundos y los núcleos vestibulares laterales. Esa salida inhibidora de la corteza cerebelosa regula la frecuencia, la amplitud, la fuerza y la dirección del movimiento (sinergia).

Trastornos del cerebelo

Las lesiones cerebelosas causan una alteración del movimiento llamada **ataxia.** La ataxia cerebelosa es una falta de coordinación consecuencia de errores en la frecuencia, la amplitud, la fuerza y la dirección del movimiento. La ataxia puede manifestarse de modos distintos. Puede haber un **inicio tardío** del movimiento o una ejecución deficiente de la secuencia de un movimiento, con lo que el movimiento parece descoordinado. Un miembro puede **sobrepasar** su objetivo o detenerse antes de alcanzarlo. Otra expresión de la ataxia es la **disdiadococinesia,** en la que el individuo es incapaz de realizar movimientos rápidos alternantes. El **temblor intencional** puede aparecer perpendicularmente a la dirección de un movimiento voluntario, aumentando hacia el final del mismo. (El temblor intencional de la enfermedad cerebelosa difiere del temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson.) El **fenómeno de rebote** es la incapacidad para detener un movimiento; por ejemplo, si una persona con enfermedad cerebelosa flexiona el antebrazo contra una resistencia, puede ser incapaz de detener la flexión cuando se elimina la resistencia.

GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales son los núcleos profundos del telencéfalo: **núcleo caudado, putamen, globo pálido** y **amígdala.** También existen núcleos asociados, entre ellos los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo, el núcleo subtalámico del diencéfalo y la sustancia negra del mesencéfalo.

Los ganglios basales actúan principalmente sobre la corteza motora a través de las vías del tálamo. Su función consiste en contribuir a la planificación y ejecución de movimientos suaves. Los ganglios basales también contribuyen a funciones afectivas y cognitivas.

Las vías que llegan y abandonan los ganglios basales son complejas, como se ilustra en la figura 3-34. Casi todas las áreas de la corteza cerebral se proyectan topográficamente sobre el estriado, incluida una entrada de información fundamental procedente de la corteza motora. El estriado se comunica más adelante con el tálamo y después hacia atrás con la corteza a través de dos vías diferentes.

- **Vía indirecta.** En esta vía, el estriado envía una señal inhibidora al segmento externo del globo pálido, que a su vez envía una señal inhibidora a los núcleos subtalámicos. Éstos proyectan una señal excitadora al segmento interno del globo pálido y a la parte reticulada de la sustancia negra, que envían una señal inhibidora al tálamo. A continuación el tálamo envía una señal excitadora de vuelta a la corteza motora. El neurotransmisor inhibidor en esta vía es el **GABA** y el neurotransmisor excitador es el **glutamato.** El efecto general de la vía indirecta es **inhibidor,** como se puede ver en el esquema de resumen de la parte inferior de la figura.

- **Vía directa.** En esta vía, el estriado envía una señal inhibidora al segmento interno del globo pálido y a la parte reticulada de la sustancia negra, que a su vez envían una señal inhibidora al tálamo. Como en el caso de la vía indirecta, el tálamo envía una señal

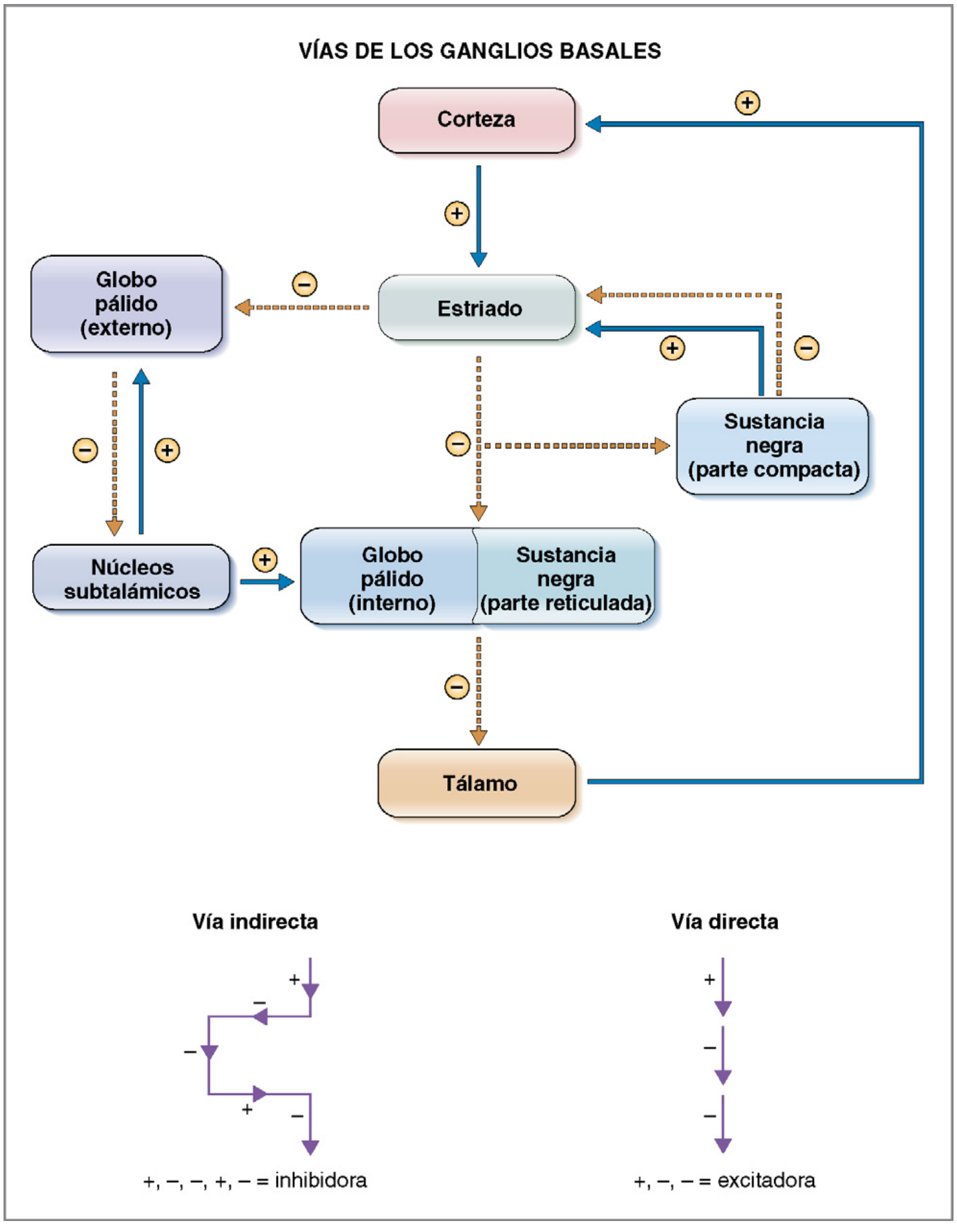


Figura 3-34 Vías de los ganglios basales. Se muestra la relación entre la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo. Las *líneas continuas azules* muestran vías excitadoras; las *líneas de puntos marrones* muestran las vías inhibidoras. El efecto global de la vía indirecta consiste en inhibición y el efecto global de la vía directa, en la excitación. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

excitadora de nuevo hacia la corteza motora. También en este caso, el neurotransmisor inhibidor es el **GABA** y el excitador es el **glutamato.** El efecto general de la vía directa es **excitador,** como se puede observar en el esquema de resumen en la parte inferior de la figura.

Las salidas de las vías indirecta y directa desde los ganglios basales hasta la corteza motora son opuestas y están cuidadosamente equilibradas: la vía indirecta es inhibidora y la directa, excitadora. El trastorno de una de las vías alterará el equilibrio del control motor, aumentando o disminuyendo la actividad motora. Dicho desequilibrio es característico de las enfermedades de los ganglios basales.

Además del circuito básico de las vías directa e indirecta, hay una conexión adicional *(hacia atrás y hacia delante)* entre el estriado y la parte compacta de la sustancia negra. El neurotransmisor para la conexión retrógrada hasta el estriado es la **dopamina.** Esa conexión adicional entre la sustancia negra y el estriado significa que la dopamina será inhibidora (a través de receptores D_2) en la vía indirecta y excitadora (a través de receptores D_1) en la vía directa.

Enfermedades de los ganglios basales

Las enfermedades de los ganglios basales comprenden la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En la **enfermedad de Parkinson** se degeneran las células de la parte compacta de la sustancia negra, con lo que disminuye la inhibición a través de la vía indirecta y se reduce la excitación a través de la vía directa. Las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson pueden explicarse mediante la disfunción de los ganglios basales: temblor en reposo, lentitud y retraso del movimiento y marcha arrastrando los pies. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson consiste en reemplazar la deficiencia de dopamina mediante la administración de **L-dopa** (el precursor de la dopamina) o la administración de agonistas de la dopamina como la bromocriptina. La **enfermedad de Huntington** es un trastorno hereditario causado por destrucción de las neuronas colinérgicas del estriado y de la corteza, y de las neuronas gabérgicas inhibidoras. Los síntomas neurológicos de la enfermedad de Huntington incluyen movimientos coreicos (contorsiones) y demencia. No hay disponible tratamiento alguno para esta enfermedad.

CORTEZA MOTORA

Los **movimientos voluntarios** son dirigidos por la corteza motora a través de las vías descendentes. La motivación y las ideas necesarias para producir actividad motora voluntaria son coordinadas primero en múltiples áreas asociativas de la corteza cerebral y después transmitidas a las cortezas motora y premotora suplementarias para el desarrollo de un **plan motor.** El plan motor identificará los músculos específicos que se deben contraer, la intensidad de la contracción y la secuencia en que deberán contraerse. El plan se transmite después a las motoneuronas superiores de la corteza motora primaria, que lo envían a través de vías descendentes a las motoneuronas inferiores en la médula espinal. Las fases de planificación y ejecución del plan también reciben la influencia de los sistemas de control motor en el cerebelo y los ganglios basales.

La corteza motora comprende tres áreas: la corteza motora primaria, la suplementaria y la premotora.

- La **corteza premotora y la corteza motora suplementaria (área 6)** son las regiones de la corteza motora encargadas de **generar un plan** de movimiento, que después es transferido a la corteza motora primaria para su ejecución. La corteza motora suplementaria programa las secuencias motoras complejas y está activa durante el «ensayo mental» de un movimiento, incluso aunque el movimiento no se ejecute.
- La **corteza motora primaria (área 4)** es la región de la corteza motora responsable de la **ejecución** de un movimiento. Los patrones programados de motoneuronas son activados desde la corteza motora primaria. Cuando las motoneuronas superiores de la corteza motora se excitan, esa actividad se transmite hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal, donde las motoneuronas inferiores son activadas y producen la contracción coordinada de los músculos apropiados (es decir, el movimiento voluntario). La corteza motora primaria está organizada topográficamente y se describe como el **homúnculo motor.** Esa organización topográfica se manifiesta de forma dramática en las **convulsiones jacksonianas,** que son crisis epilépticas que se originan en la corteza motora primaria. La crisis epiléptica suele comenzar en los dedos de una mano, progresando a la totalidad de la mano y los brazos, y finalmente extendiéndose por todo el cuerpo (es decir, la «marcha jacksoniana»).

Funciones superiores del sistema nervioso

ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma (EEG) registra la actividad eléctrica de la corteza cerebral por medio de electrodos colocados sobre el cráneo. Las ondas del EEG se originan por alternacia de potenciales excitadores e inhibidores, que producen suficiente flujo de corriente extracelular a través de la corteza para ser detectado mediante electrodos superficiales. Hay que tener en cuenta que las ondas del EEG no son potenciales de acción. Los electrodos colocados sobre la superficie del cráneo no son suficientemente sensibles para detectar los cambios de voltaje de pequeños de potenciales de acción únicos.

El EEG normal (fig. 3-35) comprende ondas con diversas amplitudes y frecuencias. En un adulto normal **despierto** con los **ojos abiertos,** la frecuencia dominante registrada sobre los lóbulos parietales y occipitales es el ritmo β (13-30 Hz), que consiste en ondas no sincrónicas con voltaje bajo y frecuencia alta. Con los **ojos cerrados**, la frecuencia dominante es el ritmo α (8-13 Hz), cuyas ondas sincrónicas tienen un voltaje de mayor intensidad y de menor frecuencia.

A medida que una persona va quedándose dormida, pasa a través de cuatro fases de **sueño de onda lenta.** En la fase 1, las ondas α que se observan en el adulto despierto con los ojos cerrados, se intercalan con ondas θ (theta) de menor frecuencia. En la fase 2, esas ondas de baja frecuencia se intercalan con ráfagas de alta frecuencia llamadas **husos de sueño,** y con potenciales grandes lentos llamados **complejos K.** En la fase 3 (no se muestra en la figura) hay ondas δ de frecuencia muy baja y husos de sueño ocasionales. La fase 4 se caracteriza por ondas δ. Aproximadamente cada 90 min, el patrón de sueño de ondas lentas pasa a ser **sueño con movimientos oculares rápidos** (**REM,** del inglés *rapid eye movement*), durante el que el EEG se convierte en desincronizado, con ondas de alta frecuencia y voltaje bajo que recuerdan a las de una persona despierta. El sueño REM se denomina a veces sueño paradójico: aunque el EEG es más similar al del individuo despierto, resulta más difícil (paradójicamente) despertar a la persona. El sueño REM se caracteriza por pérdida del tono muscular, especialmente en los músculos oculares, lo que conduce a movimientos oculares rápidos, pérdida de regulación de la temperatura, constricción pupilar, erección del pene y fluctuaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración. La mayoría de los sueños tienen lugar durante la fase REM. La proporción entre el sueño de ondas lentas y el sueño REM varía a lo largo de la vida. Los recién nacidos pasan la mitad del tiempo de sueño en la fase REM, mientras que los adultos jóvenes pasan alrededor del 25% del sueño en la fase REM y los ancianos tienen muy poco sueño REM.

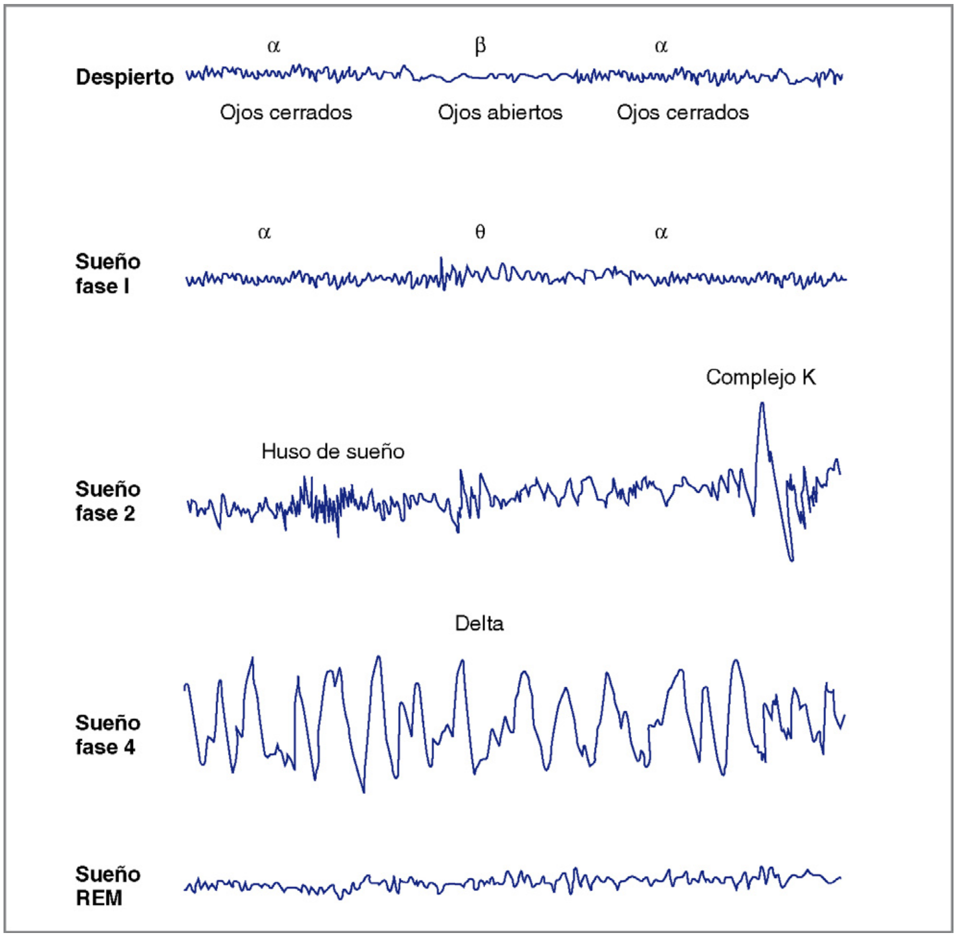


Figura3-35 Electroencefalogramas de un sujeto despierto y de sujetos en las fases del sueño 1, 2, 4 y REM.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

El aprendizaje y la memoria son funciones de nivel superior del sistema nervioso. El **aprendizaje** es el mecanismo neuronal mediante el cual una persona cambia su conducta a partir de la experiencia. La **memoria** es el mecanismo para almacenar lo aprendido.

El aprendizaje puede ser asociativo o no asociativo. El aprendizaje **no asociativo** (p. ej., la habituación) consiste en un estímulo repetido que provoca una respuesta, pero esa respuesta disminuye gradualmente conforme se «aprende» que el estímulo no es importante. Por ejemplo, alguien que acaba de mudarse al centro de una ciudad, probablemente los primeros días se despertará a causa del ruido de la calle, pero a medida que aprende que éste no es relevante, finalmente será capaz de ignorarlo. Lo opuesto a la habituación es la sensibilización, en la que un estímulo conduce a una mayor probabilidad de respuesta posterior cuando el individuo aprende que el estímulo es importante. En el aprendizaje **asociativo** existe una relación coherente en la cronología de los estímulos. En el **condicionamiento clásico** existe una relación temporal entre un estímulo condicionado y un estímulo no condicionado que provoca una respuesta no aprendida. Cuando la combinación se repite, siempre que se mantenga la relación temporal, la asociación se aprende; una vez aprendida la asociación (p. ej., el perro de Pavlov), el estímulo solo (p. ej., la campana) provoca la respuesta no aprendida (p. ej., salivación). En el **condicionamiento operante,** la respuesta a un estímulo es reforzada de forma positiva o negativa, con lo que la probabilidad de respuesta cambia.

La **plasticidad sináptica** es el mecanismo fundamental que subyace al aprendizaje. Es decir, la función sináptica es variable y depende del nivel previo de actividad o «tráfico» a través de la sinapsis. La capacidad de respuesta de las neuronas postsinápticas (llamada **fuerza sináptica**) no es fija, sino que depende del nivel del tráfico sináptico previo. Por ejemplo, en el fenómeno de **potenciación,** la activación repetida de una vía neuronal conduce a un aumento en la capacidad de respuesta de las neuronas postsinápticas de la vía. Este período de aumento de la capacidad de respuesta puede ser muy breve (con una duración de milisegundos) o puede durar días o semanas (es decir, la **potenciación a largo plazo**). En cambio, en la habituación, el aumento de la actividad sináptica provoca una disminución de la capacidad de respuesta de la neurona postsináptica.

El mecanismo de potenciación a largo plazo comprende vías sinápticas que utilizan el neurotransmisor excitador **glutamato** y su **receptor *N*-metil-D-aspartato**

(NMDA). Cuando las neuronas presinápticas se activan, liberan glutamato, que se difunde a través de la sinapsis y activa los receptores NMDA en las membranas postsinápticas. Los receptores NMDA son canales iónicos de Ca^{2+} controlados por ligando, que cuando se abren permiten que el Ca^{2+} entre en las células postsinápticas. Con la estimulación de alta frecuencia (aumento de actividad de la vía) se acumula más Ca^{2+} en las células postsinápticas; esta concentración intracelular más alta de Ca^{2+} aumenta la actividad proteína quinasa y, mediante mecanismos que aún no se conocen del todo, también aumenta la capacidad de respuesta de esas sinapsis.

Líquido cefalorraquídeo

El cerebro humano se compone de un 80% de líquido, la mayor parte del cual es líquido cefalorraquídeo (LCR). Las células epiteliales del plexo coroideo (en los ventrículos laterales, tercero y cuarto) producen unos 500 ml al día de LCR. Una vez producido por el plexo coroideo, el LCR fluye hacia los ventrículos y los espacios subaracnoideos que rodean al encéfalo y la médula espinal. Las dilataciones localizadas del espacio subaracnoideo se denominan cisternas subaracnoideas. El líquido se transfiere desde el LCR a la sangre venosa mediante flujo de volumen unidireccional, para ser devuelto a la circulación sistémica. En condiciones estables, el movimiento de líquido desde el LCR hasta la sangre venosa debe ser igual a la tasa de formación de LCR (es decir, 500 ml/día). Es posible tomar muestras del LCR mediante **punción lumbar** en la cisterna lumbar para fines diagnósticos.

Las relaciones entre el suministro de sangre arterial del encéfalo, el plexo coroideo y la barrera hematoencefálica se muestran en la figura 3-36. Se debe tener en cuenta la posibilidad de intercambio de sustancias entre las células encefálicas (que están bañadas en el líquido intersticial), el líquido intersticial y el LCR.

La barrera entre la sangre capilar cerebral y el LCR es el **plexo coroideo.** Esa barrera tiene tres capas: las células endoteliales capilares y la membrana basal, la membrana neuroglial y las células epiteliales del plexo coroideo. Estas últimas son similares a las del túbulo distal renal y contienen mecanismos de transporte que transportan solutos y líquidos desde la sangre capilar hasta el LCR.

La barrera entre la sangre capilar cerebral y el líquido intersticial del encéfalo se denomina **barrera hematoencefálica.** Desde el punto de vista anatómico, la barrera hematoencefálica consiste en células endoteliales capilares y membrana basal, la membrana neuroglial y los pies terminales gliales (proyecciones de astrocitos desde el lado encefálico de la barrera). Desde el punto de vista funcional, la barrera hematoencefálica difiere en dos aspectos de la barrera análoga en otros tejidos. (1) Las uniones entre las células endoteliales en el encéfalo son tan «herméticas» que pocas sustancias pueden cruzar *entre* las células. (2) Sólo unas pocas sustancias pueden pasar *a través* de las células endoteliales: las sustancias liposolubles (p. ej., oxígeno y dióxido de carbono) pueden cruzar la barrera hematoencefálica, mientras que las sustancias hidrosolubles no pueden abrirse paso a través de esta barrera.

FORMACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR está formado por las células epiteliales del plexo coroideo. Los mecanismos de trasporte de esas células segregan algunas sustancias desde la sangre hacia el LCR (p. ej., Na^+, Cl^- y agua) y absorben otras sustancias desde el LCR hacia la sangre. Debido a su gran tamaño molecular, moléculas como las proteínas y el colesterol son excluidas del LCR. Por otra parte, las sustancias liposolubles como el oxígeno y el dióxido de carbono se mueven con libertad y se equilibran entre los dos compartimentos.

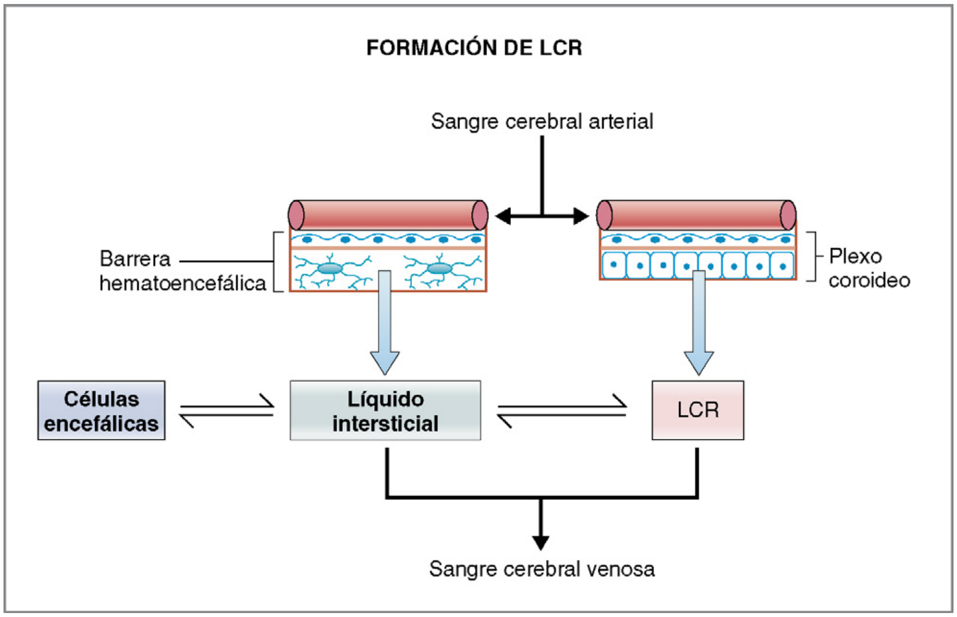


Figura 3-36 Mecanismo para la producción de líquido cefalorraquídeo. LCR, líquido cefalorraquídeo.

Tabla 3-6 Composición del líquido cefalorraquídeo

[LCR] ≈ [sangre]	[LCR] < [sangre]	[LCR] > [sangre]
Na^+	K^+	Mg^{2+}
Cl^-	Ca^{2+}	Creatinina
HCO_3^-	Glucosa	
Osmolaridad	Aminoácidos	
	pH	
	Colesterol*	
	Proteínas*	

LCR, líquido cefalorraquídeo.
*Insignificante en LCR.

Así, en función de los mecanismos de transporte y de las características de la barrera, algunas sustancias están presentes en concentraciones más altas en el LCR que en la sangre, otras están aproximadamente a la misma concentración y otras están presentes en concentraciones más bajas en el LCR que en la sangre. Numerosas sustancias se intercambian con facilidad entre el líquido intersticial encefálico y el LCR (v. fig. 3-36); así, las composiciones del líquido intersticial y del LCR son similares entre sí, pero diferentes de la de la sangre. La tabla 3-6 muestra una comparación de la composición del LCR y la sangre.

FUNCIONES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las funciones del LCR son proporcionar un medio constante y controlado para las células encefálicas, además de proteger al encéfalo frente a toxinas endógenas o exógenas. El LCR también puede evitar el escape de neurotransmisores locales hacia la circulación general. Según su liposolubilidad, los fármacos penetran la barrera hematoencefálica en mayor o menor grado. Así, los fármacos no ionizados (liposolubles) penetran en el encéfalo con facilidad, mientras que los ionizados (no liposolubles) no penetran. La inflamación, la irradiación y los tumores pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permitir la entrada en el encéfalo de sustancias que normalmente quedarían excluidas. Entre esas sustancias se incluyen fármacos antineoplásicos, antibióticos y marcadores radioisotópicos.

Resumen

- Los sistemas sensoriales transmiten información desde el medio hasta el SNC por medio de receptores sensoriales especializados y una serie de neuronas de primer, segundo, tercer y cuarto orden en el SNC. Los receptores del sistema sensorial son los mecanorreceptores, los fotorreceptores, los quimiorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores. Un estímulo (p. ej., la luz) se convierte en energía eléctrica en los receptores sensoriales por medio de procesos de transducción, que dan como resultado potenciales de receptor.
- Los sistemas somatosensoriales y del dolor procesan la información sobre el tacto, la posición, el dolor y la temperatura mediante la columna dorsal y los sistemas anterolaterales.
- El sistema visual detecta e interpreta los estímulos lumínicos. Los fotorreceptores son bastones y conos de la retina que se hiperpolarizan en respuesta a la luz. Los fotorreceptores establecen sinapsis con las células bipolares y horizontales de la retina, donde liberan neurotransmisores excitadores o inhibidores. Las células de salida de la retina son células gangliónicas, cuyos axones forman los nervios ópticos. Éstos establecen sinapsis en el núcleo geniculado lateral del tálamo. Las fibras de cada hemirretina nasal cruzan el quiasma óptico y ascienden por el otro lado; las fibras de cada hemirretina temporal ascienden por el mismo lado.
- El funcionamiento del sistema auditivo se basa en la transducción de ondas sonoras. Los mecanorreceptores son células pilosas auditivas que están en el órgano de Corti del oído interno. La curvatura de los cilios en las células pilosas produce un potencial receptor oscilante. La localización de las células pilosas a lo largo de la membrana basal codifica la frecuencia.
- El sistema vestibular tiene como función mantener el equilibrio. Las células ciliadas vestibulares son mecanorreceptores localizados en las ampollas de los canales semicirculares y en órganos con otolitos. Los canales semicirculares detectan la aceleración angular, la cabeza y los órganos con otolitos detectan la aceleración lineal.
- Los sentidos químicos son el olfato y el gusto. El epitelio olfativo contiene células receptoras olfativas, que son también neuronas aferentes primarias. Los axones de esas neuronas pasan a través de la placa cribiforme y establecen sinapsis en los glomérulos del bulbo olfativo. Los receptores del gusto se encuentran en los botones gustativos, que están organizados en papilas.
- Los husos musculares constan de fibras intrafusales y se encuentran dispuestos paralelamente a las fibras musculares extrafusales. Los husos musculares son receptores de distensión, que detectan los cambios de la longitud muscular cuando las fibras extrafusales se contraen o relajan.
- Los reflejos medulares incluyen el reflejo de estiramiento (monosináptico), el reflejo tendinoso de Golgi (disináptico) y el reflejo de flexión-retirada (multisináptico).
- Las vías motoras descendentes desde la corteza cerebral y el tronco del encéfalo están divididas entre la vía piramidal y la vía extrapiramidal. Las vías piramidales pasan a través del bulbo y establecen sinapsis en motoneuronas inferiores en la médula

espinal. Las vías extrapiramidales incluyen los tractos rubroespinal, reticuloespinal pontino, reticuloespinal bulbar, vestibuloespinal lateral y tectoespinal.

- El cerebelo regula el movimiento mediante el control de la sinergia. La corteza cerebelosa comprende una capa granulosa, una capa de células de Purkinje y una capa molecular. La salida de la corteza cerebelosa se hace a través de los axones de las células de Purkinje y es siempre inhibidora. Los trastornos del cerebelo producen ataxia.
- Los ganglios basales son núcleos profundos del telencéfalo que participan en la planificación y la ejecución de movimientos suaves.
- La corteza motora incluye las cortezas promotora y suplementaria, responsables de generar un plan motor. La corteza motora primaria es responsable de la ejecución del plan motor.

Autoevaluación

Responda a cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *Si se secciona una de las siguientes estructuras se provoca la ceguera total del ojo derecho. ¿Cuál de ellas es? Quiasma óptico; tracto óptico izquierdo; tracto óptico derecho; nervio óptico derecho; nervio óptico izquierdo.*

2 *Una bailarina gira a la derecha. Cuando deja de girar bruscamente, ¿hacia qué lado se moverán sus ojos?*

3 *¿Cuántas motoneuronas hay en una unidad motora?*

4 *¿Cuál de los reflejos siguientes comprende sólo una sinapsis: reflejo rotuliano; reflejo tendinoso de Golgi; reflejo de estiramiento; el reflejo que aparece cuando se separa la mano de una estufa caliente?*

5 *¿En qué tipo de receptor cae el potencial de receptor debajo del umbral aunque el estímulo continúe: fásico o tónico?*

6 *Coloque estos pasos de la fotorrecepción en su orden correcto: liberación del neurotransmisor; disminución del GMP cíclico; luz; conversión de 11-cis rodopsina en all-trans-rodopsina; transducina; hiperpolarización; cierre de los canales de Na$^+$.*

7 *Un potencial de receptor hiperpolarizante hace el potencial de membrana __________ (más o menos) negativo y __________ (aumenta o disminuye) la probabilidad de que ocurran potenciales de acción.*

8 *Indique si cada una de las estructuras siguientes es activada (aumentada), inhibida (reducida) o permanece igual en la operación del reflejo tendinoso de Golgi:*

Órganos tendinosos de Golgi
Fibras aferentes Ia
Fibras aferentes Ib
Interneuronas inhibidoras
Motoneurona α

9 *¿Cuál de los parámetros siguientes se encuentra a mayor concentración en la sangre que en el LCR: proteínas; osmolaridad; Mg^{2+}; glucosa; Na^+; K^+?*

10 *Si la cabeza rota hacia la derecha, ¿qué canal semicircular horizontal (derecho o izquierdo) se activa durante la rotación inicial? Cuando la cabeza deja de rotar, ¿qué canal (derecho o izquierdo) se activa?*

11 *En comparación con la base, el vértice de la membrana basal es __________ (más ancho/más estrecho), es __________ (más flexible/menos flexible), y responde a __________ frecuencias (más altas/más bajas).*

LECTURAS RECOMENDADAS

Adrian ED, Zotterman Y: The impulses produced by sensory nerve endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol. 61:151–171, 1926.

Boyd IA: The isolated mammalian muscle spindle. Trends Neurosci. 3:258–265, 1980.

Finger TE, Silver WL: Neurobiology of Taste and Smell. New York, John Wiley, 1987.

Hille B: Ionic Channels of Excitable Membranes, 2nd ed. Sunderland, Mass, Sinauer, 1991.

Hubel DH, Wiesel TN: Brain mechanisms of vision. Sci Am. 242:150–162, 1979.

Ito M: The Cerebellum and Neural Control. New York, Raven Press, 1984.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 2000.

Katz B: Nerve, Muscle, and Synapse. New York, McGraw-Hill, 1966.

Schnapf JL, Baylor DA: How photoreceptor cells respond to light. Sci Am. 256:40–47, 1987.

4

Fisiología cardiovascular

La función principal del sistema cardiovascular es abastecer de sangre a los tejidos, proporcionar los nutrientes esenciales *a* las células para el metabolismo y eliminar los productos de desecho *de* las células. El corazón actúa a modo de bomba, de modo que, al contraerse, genera la presión que impulsa a la sangre a través de una serie de vasos sanguíneos. Los vasos que transportan la sangre desde el corazón hasta los tejidos son las arterias, que están sometidas a una presión elevada y que contienen un porcentaje relativamente pequeño del volumen sanguíneo. Las venas, que transportan la sangre de retorno desde los tejidos hasta el corazón, son vasos de baja presión y contienen el porcentaje más elevado del volumen sanguíneo. En el interior de los tejidos hay una serie de vasos sanguíneos de pared fina denominados capilares que se interponen entre las arterias y las venas. A través de las paredes de los capilares tiene lugar el intercambio de nutrientes, de productos de desecho y de líquidos.

El sistema cardiovascular también interviene en diferentes funciones homeostáticas: participa en la regulación de la presión arterial; transporta varias hormonas reguladoras desde las glándulas endocrinas hasta sus lugares de acción en los tejidos diana; participa en la regulación de la temperatura corporal y en los ajustes homeostáticos en respuesta a estados fisiológicos alterados como las hemorragias, el ejercicio o los cambios posturales.

Circuito del sistema cardiovascular, 111
Hemodinámica, 113
Electrofisiología cardíaca, 125
Contracción del músculo cardíaco, 138
Ciclo cardíaco, 148
Relaciones entre el gasto cardíaco y el retorno venoso, 151
Regulación de la presión arterial, 157
Microcirculación, 163
Circulaciones especiales, 166
Termorregulación, 170
Funciones integradoras del sistema cardiovascular, 172
Resumen, 179
Autoevaluación, 180

Circuito del sistema cardiovascular

CAVIDADES CARDÍACAS IZQUIERDAS Y DERECHAS

La figura 4-1 muestra un diagrama del circuito del sistema cardiovascular. En esta representación se muestran las cavidades cardíacas derechas e izquierdas y los vasos sanguíneos, así como las relaciones entre ellos. Cada lado del corazón tiene dos cámaras (una **aurícula** y un **ventrículo**) conectados por válvulas unidireccionales denominadas **válvulas auriculoventriculares (AV).** Las válvulas AV están diseñadas para que la sangre fluya en una dirección, desde la aurícula al ventrículo.

Las cavidades cardíacas derechas e izquierdas desempeñan funciones distintas. Las cavidades izquierdas y las arterias, capilares y venas sistémicas reciben, en conjunto, el nombre

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

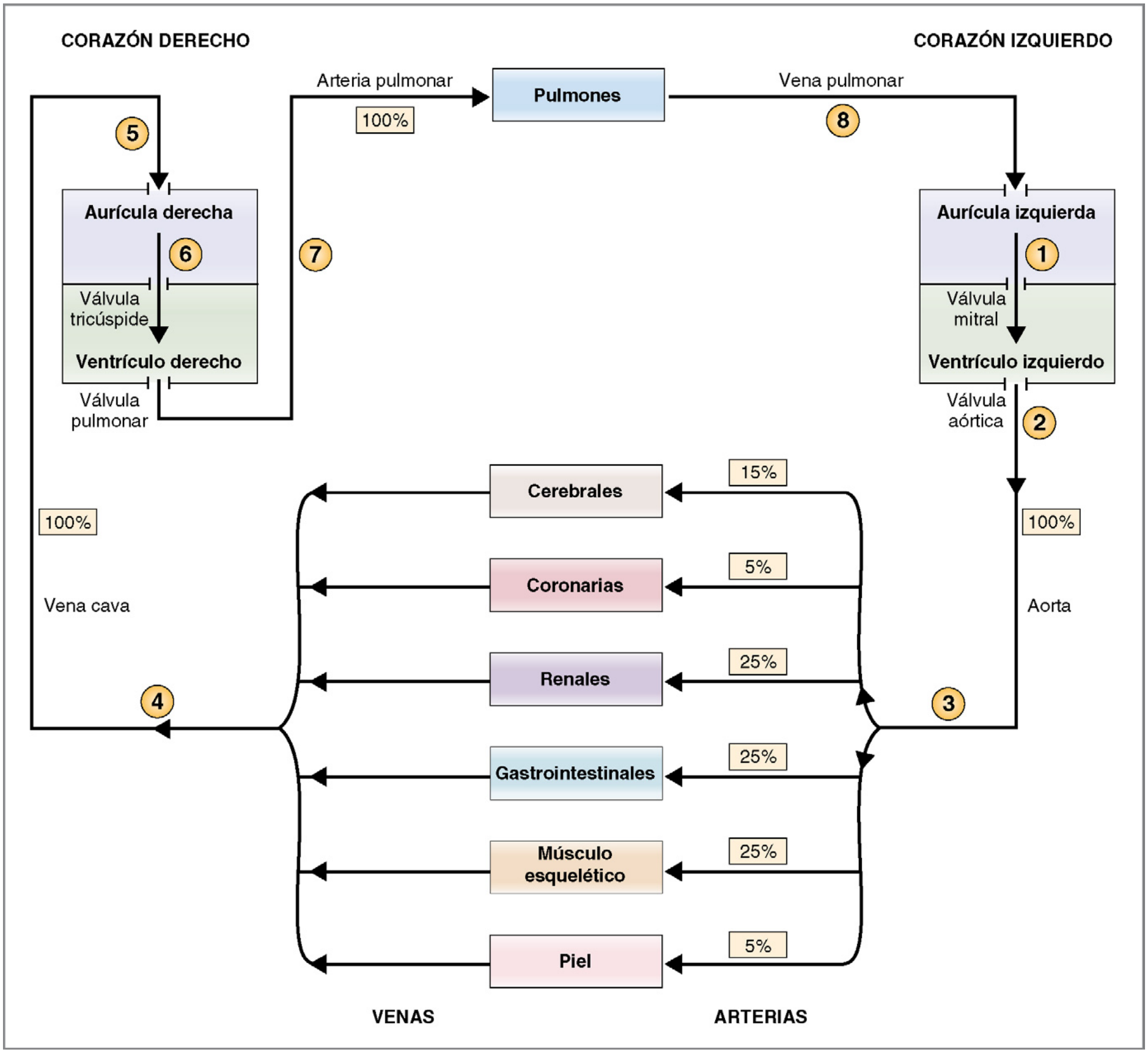

CORAZÓN DERECHO
CORAZÓN IZQUIERDO
Arteria pulmonar
100%
Pulmones
Vena pulmonar
⑤
⑧
Aurícula derecha
⑥
⑦
Válvula tricúspide
Ventrículo derecho
Válvula pulmonar
Aurícula izquierda
①
Válvula mitral
Ventrículo izquierdo
Válvula aórtica
②
15%
Cerebrales
100%
5%
Coronarias
100%
Vena cava
Aorta
25%
Renales
④
③
25%
Gastrointestinales
25%
Músculo esquelético
5%
Piel
VENAS
ARTERIAS

Figura 4-1 **Esquema del circuito del sistema cardiovascular.** Las *flechas* muestran la dirección del flujo sanguíneo. Los porcentajes indican el porcentaje del gasto cardíaco. Véase en el texto la explicación de los números rodeados de círculos.

de **circulación sistémica o general.** El ventrículo izquierdo bombea sangre a todos los tejidos del cuerpo salvo a los pulmones. La cavidad cardíaca derecha y las arterias, capilares y venas pulmonares reciben la denominación conjunta de **circulación pulmonar.** El ventrículo derecho bombea la sangre a los pulmones. Las cavidades cardíacas izquierda y derecha actúan en serie, de modo que la sangre es bombeada secuencialmente desde la cavidad izquierda hacia la circulación sistémica, la cavidad cardíaca derecha, la circulación pulmonar y, posteriormente, de vuelta hacia la cavidad izquierda.

El ritmo al que se bombea la sangre desde cada ventrículo se denomina **gasto cardíaco.** Como los dos lados del corazón actúan en serie, en estado de equilibrio el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo es igual al del ventrículo derecho. El ritmo al cual regresa la sangre a las aurículas desde las venas se denomina **retorno venoso.** Asumiendo de nuevo el funcionamiento en serie de las cavidades cardíacas izquierdas y derechas, el retorno venoso hasta las cavidades cardíacas izquierdas es el mismo que hacia las cavidades derechas en estado de equilibrio. Finalmente, en equilibrio el gasto cardíaco *desde* el corazón es igual al retorno venoso *que regresa* al corazón.

VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos desempeñan diversas funciones. Actúan como un sistema cerrado de conductos pasivos, transportando sangre hacia y desde los tejidos, donde se produce el intercambio de nutrientes y productos de desecho. Los vasos sanguíneos participan también de manera activa en la regulación del flujo sanguíneo hacia los órganos. Cuando se modifica la resistencia de los vasos sanguíneos, y en particular de las arteriolas, se altera el flujo hacia dicho órgano.

CIRCUITO

En la figura 4-1 se muestran los pasos que tienen lugar en un circuito completo a través del sistema cardiovascular. Los números en círculos de esta figura se corresponden con los pasos que se describen a continuación.

1. **La sangre oxigenada llena el ventrículo izquierdo.** La sangre que se ha oxigenado en los pulmones regresa a la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar. A continuación, este volumen de sangre fluye desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo a través de la **válvula mitral** (la válvula AV del lado izquierdo del corazón).

2. **La sangre es impulsada desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta.** La sangre abandona el ventrículo izquierdo a través de la **válvula aórtica** (la válvula semilunar del lado izquierdo del corazón), que se encuentra entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Cuando se contrae el ventrículo izquierdo aumenta la presión en su interior, provocando la apertura de la válvula aórtica y que la sangre sea impulsada con fuerza hacia el interior de la aorta. (Como ya se ha señalado, la cantidad de sangre expulsada desde el ventrículo izquierdo por unidad de tiempo se denomina **gasto cardíaco.**) La sangre fluye a continuación por el sistema arterial gracias al impulso producido por la contracción del ventrículo izquierdo.

3. **El gasto cardíaco se distribuye entre los diferentes órganos.** El gasto cardíaco total de la cavidad cardíaca izquierda se distribuye entre los diferentes sistemas orgánicos a través de una serie de arterias paralelas. De este modo y simultáneamente, el 15% del gasto cardíaco se distribuye al cerebro a través de las arterias cerebrales, el 5% hacia el corazón a través de las arterias coronarias, el 25% hacia los riñones a través de las arterias renales, etc. Gracias a esta **configuración en paralelo** de los sistemas orgánicos, se desprende que el flujo sanguíneo sistémico total sea igual al gasto cardíaco.

   No obstante, los porcentajes en los que se distribuye el gasto cardíaco hacia los diferentes sistemas orgánicos no son fijos. Por ejemplo, durante un ejercicio intenso aumenta el porcentaje del gasto cardíaco destinado al músculo esquelético si se compara con el porcentaje en reposo. Existen tres mecanismos principales para lograr este cambio en el flujo sanguíneo hacia un sistema orgánico. En el *primer* mecanismo, el gasto cardíaco permanece constante, pero el flujo sanguíneo se redistribuye entre los sistemas orgánicos mediante una modificación selectiva de la resistencia arteriolar. En esta situación, el flujo sanguíneo hacia un órgano concreto puede incrementarse a expensas del flujo sanguíneo destinado hacia otros órganos. En el *segundo* mecanismo, el gasto cardíaco aumenta o disminuye, pero manteniéndose constante el porcentaje de distribución del flujo sanguíneo entre los sistemas orgánicos. Por último, en el *tercer* mecanismo tiene lugar una combinación de los dos mecanismos anteriores, de modo que se produce una modificación *tanto* del gasto cardíaco *como* del porcentaje de distribución del mismo. Este tercer mecanismo se utiliza, por ejemplo, en respuesta a un ejercicio extenuante: el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético aumenta para satisfacer cualquier incremento de las demandas metabólicas gracias a un incremento en el gasto cardíaco y a un aumento en el porcentaje de distribución hacia el músculo esquelético.

4. **El flujo sanguíneo procedente de los órganos se acumula en las venas.** La sangre que abandona los órganos es sangre venosa que contiene productos de desecho procedentes del metabolismo, como dióxido de carbono (CO_2). Esta sangre venosa mixta se va acumulando en venas de calibre creciente y finalmente en la vena de mayor tamaño, la **vena cava.** La vena cava transporta la sangre hacia las cavidades cardíacas derechas.

5. **Retorno venoso hacia la aurícula derecha.** Como la presión en la vena cava es mayor que la presión de la aurícula derecha, esta última se llena de sangre, es decir, del retorno venoso. En equilibrio, el retorno venoso a la aurícula derecha es igual al gasto cardíaco procedente del ventrículo izquierdo.

6. **La sangre venosa mixta rellena el ventrículo derecho.** La sangre venosa mixta fluye desde la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho a través de la válvula AV del lado derecho del corazón, que se denomina **válvula tricúspide.**

7. **La sangre es impulsada desde el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar.** Cuando el ventrículo derecho se contrae, la sangre es impulsada a través de la válvula pulmonar (la válvula semilunar del lado derecho del corazón) hacia la arteria pulmonar, que transporta la sangre hacia los pulmones. Obsérvese que el gasto cardíaco impulsado desde el ventrículo derecho es idéntico al gasto cardíaco que fue expulsado desde el ventrículo izquierdo. En los lechos capilares pulmonares se añade oxígeno (O_2) a la sangre procedente del gas alveolar, y el CO_2 se extrae de la sangre y se añade al aire alveolar. De este modo, la sangre que abandona los pulmones tiene más contenido de O_2 y menos de CO_2 que la sangre que accede a los pulmones.

8. **La sangre procedente de los pulmones regresa al corazón a través de la vena pulmonar.** La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar para comenzar un ciclo nuevo.

Hemodinámica

La **hemodinámica** estudia los principios que gobiernan el flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular. En general estos principios básicos son los mismos que se aplican al

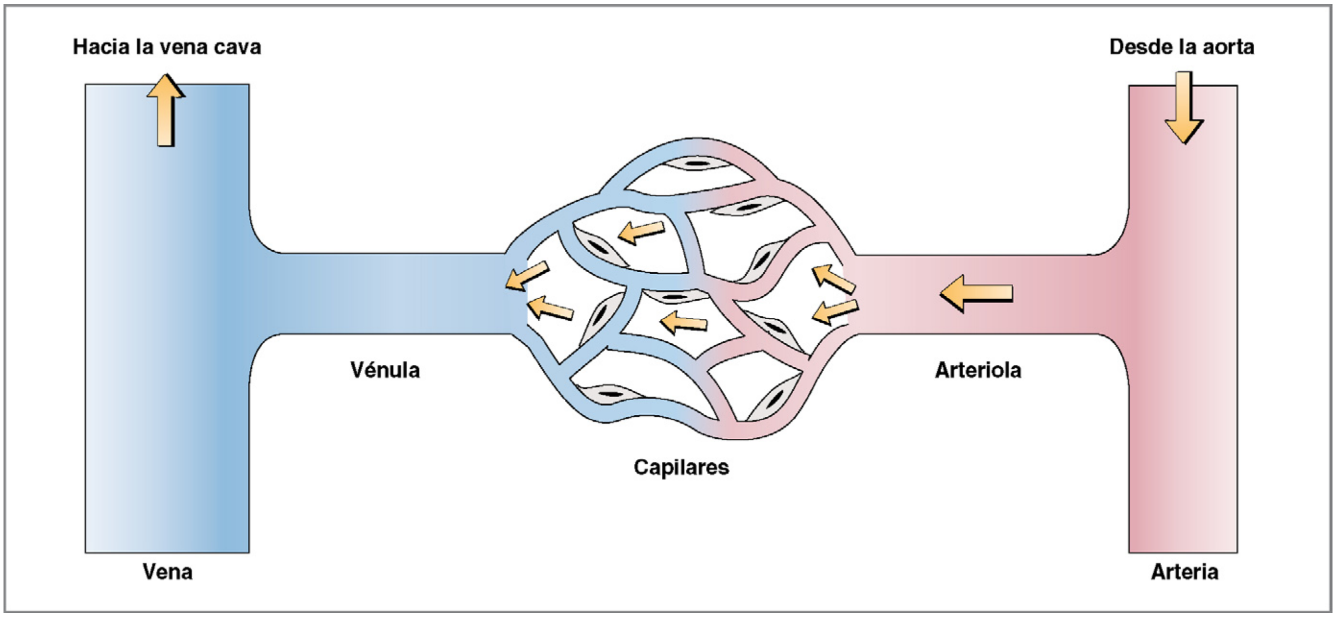


Figura 4-2 Disposición de los vasos sanguíneos en el sistema cardiovascular.

movimiento de los fluidos. Los conceptos de flujo, presión, resistencia y capacitancia se aplican al flujo sanguíneo que accede y que sale del corazón, así como al contenido de los vasos sanguíneos.

TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos son los conductos a través de los cuales se transporta la sangre hacia los tejidos, y desde éstos de regreso al corazón. Además, algunos vasos sanguíneos (capilares) tienen unas paredes tan finas que permiten el paso de determinadas sustancias para su intercambio. El tamaño de los diferentes tipos de vasos sanguíneos y las características histológicas de sus paredes es variable. Dichas variaciones tienen repercusiones importantes sobre sus propiedades de resistencia y capacitancia.

La figura 4-2 muestra el esquema de un lecho vascular. La dirección del flujo sanguíneo a través del lecho vascular sigue el esquema arteria, arteriola, capilares, vénulas y finalmente venas. La figura 4-3 es un gráfico complementario en el que se muestra el área de sección transversal, el número de vasos sanguíneos a cada altura de la vasculatura y el porcentaje del volumen sanguíneo en cada tipo de vaso.

- **Arterias.** La aorta es la arteria de mayor calibre de la circulación sistémica y de ella emergen ramificaciones

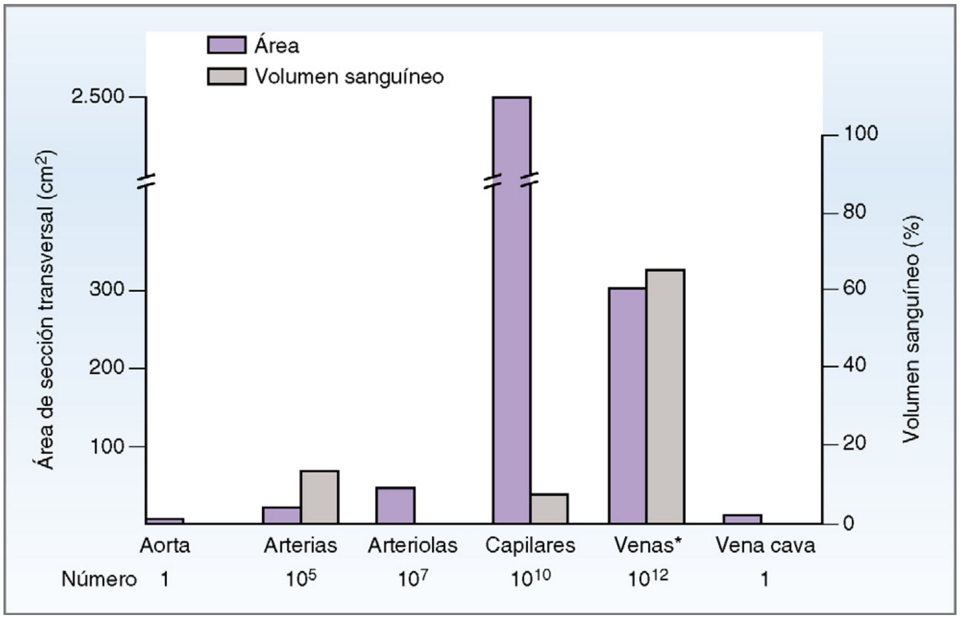


Figura 4-3 Área y volumen contenido en los vasos sanguíneos sistémicos. Los vasos sanguíneos se describen por el número de cada tipo, por el área de sección transversal total y por el porcentaje (%) del volumen de sangre contenido. (Los vasos pulmonares no están incluidos en esta figura.) *El número total abarca venas y vénulas.

arteriales de mediano y pequeño calibre. La función de las arterias es transportar sangre oxigenada a los órganos. Las arterias son estructuras de **pared gruesa** en las que hay un desarrollo importante de **tejido elástico,** músculo liso y tejido conectivo. El grosor de la pared arterial es una característica importante: las arterias reciben la sangre directamente del corazón y están sometidas a las mayores presiones de toda la vasculatura. El volumen de sangre contenido en las arterias se denomina **volumen a tensión** (lo que significa que el volumen de sangre está sometido a una presión *elevada*).

- **Arteriolas.** Las arteriolas son las ramas más pequeñas de las arterias. Sus paredes tienen un desarrollo importante de **músculo liso** y son el **foco de resistencia más alto** al flujo sanguíneo.

  El músculo liso en las paredes de las arteriolas es tónicamente activo (es decir, siempre está contraído). Están ampliamente inervadas por fibras nerviosas simpáticas adrenérgicas. Los **receptores α_1-adrenérgicos** están en las arteriolas de varios lechos vasculares (p. ej., piel y vasculatura esplácnica). Al activarse, estos receptores dan lugar a contracción o constricción del músculo liso vascular. La constricción hace que disminuya el diámetro de la arteriola, con lo cual aumenta su resistencia al flujo sanguíneo. Los **receptores β_2-adrenérgicos** son menos frecuentes en las arteriolas del músculo esquelético. Cuando se activan, estos receptores relajan el músculo liso vascular, lo que hace aumentar el diámetro de la arteriola y disminuye la resistencia al flujo de la sangre.

  Así, las arteriolas no son sólo el punto de mayor resistencia de la vasculatura, sino que también son la zona en la que puede variar la resistencia mediante modificaciones en la actividad nerviosa simpática, por la cantidad de catecolaminas circulantes y por otras sustancias vasoactivas.

- **Capilares.** Son estructuras de paredes finas revestidas de una **monocapa de células endoteliales** que está rodeada por la lámina basal. En los capilares tiene lugar el intercambio de nutrientes, gases, agua y solutos entre la sangre y los tejidos, y en los pulmones, entre la sangre y el gas alveolar. Las **sustancias liposolubles** (p. ej., el O_2 y el CO_2) atraviesan la pared capilar mediante disolución y difusión a través de las membranas de células endoteliales. Por el contrario, las **sustancias hidrosolubles** (p. ej., los iones) atraviesan la pared capilar a través de hendiduras (espacios o huecos) llenas de agua entre las células endoteliales o a través de poros de gran calibre en las paredes de algunos capilares (p. ej., capilares fenestrados).

  No todos los capilares reciben perfusión sanguínea en todo momento, sino que hay una perfusión selectiva de los lechos capilares según las necesidades metabólicas de los tejidos. Esta perfusión selectiva está determinada por el grado de dilatación o de constricción de las arteriolas y de los esfínteres precapilares (bandas de músculo liso situadas «antes» de los capilares). El grado de dilatación o de constricción está controlado a su vez por la inervación simpática del músculo liso vascular y por los metabolitos vasoactivos producidos en los tejidos.

- **Vénulas y venas.** Al igual que los capilares, las vénulas son estructuras de paredes finas. Las paredes de las venas están compuestas de la capa de células endoteliales habitual y de una cantidad modesta de tejido elástico, músculo liso y tejido conectivo. Como las paredes de las venas contienen mucha menos cantidad de tejido elástico que las arterias, poseen un grado de capacitancia (capacidad para retener la sangre) sumamente elevado. De hecho, las venas contienen el *porcentaje de sangre más grande en el sistema cardiovascular*. El volumen de sangre contenido en las venas se denomina **volumen sin tensión** (lo que significa que la sangre está sometida a una presión *baja*). Al igual que en las paredes de las arteriolas, el músculo liso de las paredes de las venas está inervado por fibras nerviosas simpáticas. Cualquier incremento en la actividad nerviosa simpática determina la contracción de las venas, con lo que disminuye su grado de capacitancia y, por tanto, disminuye el volumen sin tensión.

VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO

La velocidad del flujo sanguíneo es el ritmo de desplazamiento de la sangre por unidad de tiempo. El diámetro y el área de sección transversal de los vasos sanguíneos del sistema cardiovascular es variable. Estas diferencias en el diámetro y en el área tienen, a su vez, repercusiones importantes sobre la velocidad del flujo. La relación entre velocidad, flujo y área de sección transversal (que depende del radio o el diámetro del vaso) es la siguiente:

$$v = Q/A$$

donde

v = Velocidad del flujo sanguíneo (cm/s)
Q = Flujo (ml/s)
A = Área de sección transversal (cm^2)

La **velocidad del flujo sanguíneo (v)** es la velocidad *lineal* y hace referencia a la tasa de desplazamiento de la sangre por unidad de tiempo. Así, la velocidad se expresa en unidades de distancia por unidad de tiempo (p. ej., cm/s).

El **flujo (Q)** es el *volumen* por unidad de tiempo y se expresa en unidades de volumen por unidad de tiempo (p. ej., ml/s).

El **área (A)** es el área de sección transversal de un vaso sanguíneo (p. ej., aorta) o de un grupo de vasos sanguíneos (p. ej., de todos los capilares). El área se calcula mediante la fórmula $A = \pi r^2$, donde r es el radio de un único vaso sanguíneo (p. ej., aorta) o el radio total de un grupo de vasos sanguíneos (p. ej., todos los capilares).

En la figura 4-4 se explica cómo los cambios en el diámetro alteran la velocidad del flujo a través de un vaso. En esta figura se muestran tres vasos sanguíneos según un orden creciente de diámetro y de área de sección transversal. El flujo a través de cada uno de los vasos es idéntico, de 10 ml/s. Sin embargo, dada la relación inversa entre la

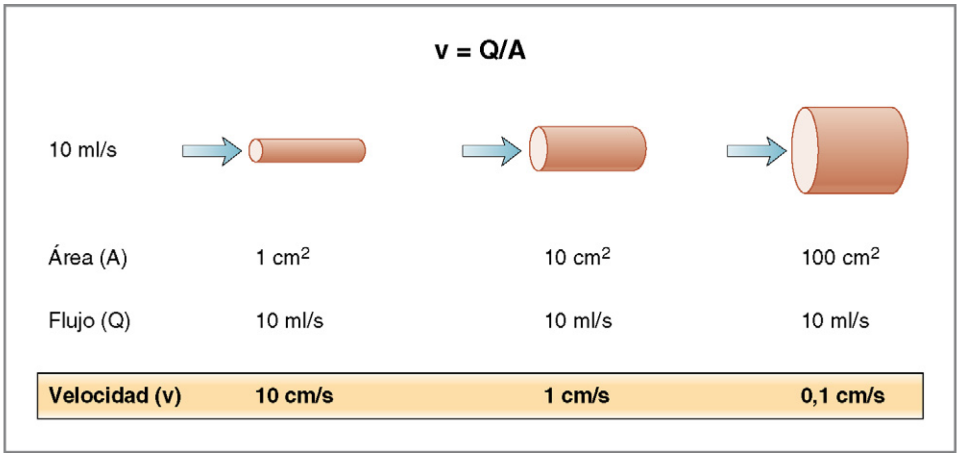


Figura 4-4 **Efecto del diámetro del vaso sanguíneo sobre la velocidad del flujo de sangre.**

velocidad y el área de sección transversal, a medida que aumenta el diámetro del vaso disminuye la velocidad del flujo a través de los vasos.

Este ejemplo puede extrapolarse al sistema cardiovascular. Imagínese que los vasos más pequeños representan a la aorta, que los de mediano calibre representan a *todas* las arterias y que los vasos más grandes representan a *todos* los capilares. El flujo sanguíneo total en cada uno de los niveles es el mismo e igual al gasto cardíaco. Dada la relación inversa entre la velocidad y el área de sección transversal, la velocidad del flujo sanguíneo será máxima en la aorta y mínima en los capilares. Desde el punto de vista de la función capilar (es decir, del intercambio de nutrientes, solutos y agua), la velocidad baja del flujo sanguíneo supone una ventaja, ya que maximiza el tiempo para el intercambio a través de la pared capilar.

PROBLEMA DE MUESTRA. Un hombre tiene un gasto cardíaco de 5,5 l/min. Se calcula que el diámetro de su aorta es de 20 mm y que el área de sección transversal de sus capilares sistémicos es de 2.500 cm^2. *¿Cuál es la velocidad del flujo sanguíneo en la aorta respecto a la velocidad del flujo en los capilares?*

SOLUCIÓN. Para comparar la velocidad del flujo sanguíneo en la aorta con la velocidad en los capilares se necesitan dos valores para cada tipo de vaso sanguíneo: el flujo sanguíneo total (Q) y el área de sección transversal (cm^2). El flujo total en cada nivel es el mismo e igual al gasto cardíaco. El área de sección transversal de los capilares se menciona en el enunciado del ejemplo, mientras que el área de sección transversal de la aorta debe calcularse a partir de su radio, que es de 10 mm. Área = $\pi r^2 = 3{,}14 \times (10\,\text{mm})^2 = 3{,}14 \times (1\,\text{cm})^2 = 314\,\text{cm}^2$. De este modo,

$$\begin{aligned} V_{\text{capilares}} &= Q/A \\ &= \frac{5{,}5\ \text{l/min}}{2.500\ \text{cm}^2} \\ &= \frac{5.500\ \text{ml/min}}{2.500\ \text{cm}^2} \\ &= \frac{5.500\ \text{cm}^3\text{min}}{2.500\ \text{cm}^2} \\ &= 2{,}2\ \text{cm/min} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{aorta}} &= Q/A \\ &= \frac{5.500\ \text{cm}^3/\text{min}}{3{,}14\ \text{cm}^2} \\ &= 1.752\ \text{cm/min} \end{aligned}$$

Por tanto, la velocidad en la aorta es 800 veces mayor que en los capilares (1.752 cm/min en la aorta comparada con los 2,2 cm/min en los capilares). Estos cálculos confirman la descripción previa de la velocidad del flujo sanguíneo. Ésta debería ser mínima en los vasos con el área de sección transversal total más grande (los capilares) y máxima en los vasos con el área de sección transversal más pequeña (la aorta).

RELACIONES ENTRE EL FLUJO SANGUÍNEO, LA PRESIÓN Y LA RESISTENCIA

El flujo sanguíneo a través de un vaso o de una serie de vasos sanguíneos está determinado por dos factores: la **diferencia de presión** entre los dos extremos del vaso (la entrada y la salida) y la **resistencia** del vaso al flujo sanguíneo. La diferencia de presión es la fuerza que impulsa al flujo de la sangre y la resistencia es el impedimento al flujo.

La relación entre el flujo, la presión y la resistencia es análoga a la relación entre corriente (I), voltaje (ΔV) y resistencia (R) en los circuitos eléctricos, tal como se expresa en la **ley de Ohm** ($\Delta V = I \times R$ o $I = \Delta V/R$). El flujo sanguíneo se comporta de forma análoga al flujo de corriente, la diferencia de presión o fuerza de impulso es análoga a la diferencia de voltaje y la resistencia hidrodinámica es análoga a la resistencia eléctrica. La ecuación para el flujo sanguíneo se expresa del modo siguiente:

$$Q = \Delta P/R$$

donde

Q = Flujo (ml/min)
ΔP = Diferencia de presión (mmHg)
R = Resistencia (mmHg/ml/min)

La *magnitud* del **flujo sanguíneo (Q)** es directamente proporcional al valor de la **diferencia de presión** (ΔP) o del gradiente de presión. La *dirección* del flujo sanguíneo está determinada por la dirección del gradiente de presión y va siempre desde *zonas de presión alta a zonas de presión baja*. Por ejemplo, durante la eyección ventricular, la sangre fluye desde el ventrículo izquierdo a la aorta y no en la dirección contraria, ya que la presión en el ventrículo es mayor que la presión en la aorta. En otro ejemplo, la sangre fluye desde la vena cava a la aurícula derecha porque la presión en la vena cava es ligeramente superior a la de la aurícula derecha.

Además, el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la **resistencia (R).** Al aumentar la resistencia (p. ej., por vasoconstricción) disminuye el flujo, mientras que un descenso de la resistencia (p. ej., por vasodilatación) hace aumentar el flujo. *El mecanismo principal para la modificación del flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular es la variación de la resistencia de los vasos sanguíneos, y en particular de las arteriolas.*

La relación entre el flujo, la presión y la resistencia puede reordenarse también para determinar la resistencia. Si se conoce el flujo sanguíneo y el gradiente de presión, la resistencia se calcula mediante la fórmula $R = \Delta P/Q$. Esta relación puede utilizarse para medir la resistencia de la totalidad de la vasculatura sistémica (esto es, la resistencia periférica total), o puede utilizarse para medir la resistencia en un órgano o en un vaso sanguíneo concretos.

- **Resistencia periférica total.** La resistencia de la totalidad de la vasculatura sistémica se denomina resistencia periférica total (RPT) o resistencia vascular sistémica (RVS). La RPT puede medirse aplicando la relación entre flujo, presión y resistencia, sustituyendo el gasto cardíaco por el flujo (Q) y la diferencia de presión entre la aorta y la vena cava por ΔP.
- **Resistencia en un órgano concreto.** La relación entre el flujo, la presión y la resistencia puede aplicarse también a menor escala para establecer la resistencia de un órgano en concreto. Como se demuestra en el problema del ejemplo siguiente, es posible determinar la resistencia de la vasculatura renal sustituyendo el flujo sanguíneo renal por el flujo (Q) y la diferencia de presión entre la arteria renal y la vena renal por el ΔP:

PROBLEMA DE MUESTRA. Se mide el flujo sanguíneo de una mujer colocando un medidor de flujo en su arteria renal izquierda. Simultáneamente se insertan sondas de presión en su arteria renal izquierda y en su vena renal izquierda para medir la presión. El flujo sanguíneo renal calculado mediante el flujómetro es de 500 ml/min. Las sondas de presión calculan la presión de la arteria renal en 100 mmHg y la presión venosa renal en 10 mmHg. *¿Cuál es la resistencia vascular del riñón izquierdo en esta mujer?*

SOLUCIÓN. El flujo sanguíneo medido mediante el flujómetro es Q. La diferencia de presión entre la arteria renal y la vena renal es ΔP. La resistencia al flujo en la vasculatura renal se calcula reordenando la ecuación del flujo sanguíneo:

$$Q = \Delta P/R$$

Reordenando y resolviendo para R,

$$\begin{aligned} R &= \Delta P/Q \\ &= (\text{Presión en la arteria renal} \\ &\quad - \text{Presión en la vena renal})/ \\ &\quad \text{flujo sanguíneo renal} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R &= (100\ \text{mmHg} - 10\ \text{mmHg})/500\ \text{ml/min} \\ &= 90\ \text{mmHg}/500\ \text{ml/min} \\ &= 0{,}18\ \text{mmHg/ml/min} \end{aligned}$$

RESISTENCIA AL FLUJO SANGUÍNEO

Los vasos sanguíneos y la sangre propiamente dicha constituyen una resistencia al flujo de la sangre. La relación entre la resistencia, el diámetro (o el radio) del vaso sanguíneo y la viscosidad sanguínea se describe en la **ecuación de Poiseuille.** La resistencia total ofrecida por una serie de vasos sanguíneos depende también de si los vasos están dispuestos en serie (es decir, la sangre fluye secuencialmente desde un vaso al siguiente) o en paralelo (es decir, el flujo sanguíneo total se distribuye simultáneamente entre vasos paralelos).

Ecuación de Poiseuille

Los factores que determinan la resistencia de un vaso sanguíneo al flujo de la sangre se expresan mediante la **ecuación de Poiseuille:**

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

donde

R = Resistencia
η = Viscosidad de la sangre
l = Longitud del vaso sanguíneo
r^4 = Radio del vaso sanguíneo elevado a la cuarta potencia.

Los conceptos más importantes expresados en la ecuación de Poiseuille son los siguientes: en primer lugar, la resistencia al flujo es directamente proporcional a la **viscosidad (η)** de la sangre; por ejemplo, a medida que aumenta la viscosidad (p. ej., si aumenta el hematocrito), también aumenta la resistencia al flujo. En segundo lugar, la resistencia al flujo es directamente proporcional a la **longitud (l)** del vaso sanguíneo. El tercer concepto, y quizás el más importante, es que la resistencia al flujo es inversamente proporcional a la **cuarta potencia del radio (r^4)** del vaso sanguíneo. Ciertamente es una relación muy potente. Cuando disminuye el radio de un vaso sanguíneo, su resistencia aumenta, no de forma lineal, sino elevada a la cuarta potencia. Por ejemplo, si el radio de un vaso sanguíneo se reduce a la mitad, esto no implica que la resistencia aumente el doble, sino que aumenta 16 veces (2^4).

PROBLEMA DE MUESTRA. Un hombre sufre un ictus secundario a la obstrucción parcial de su carótida interna izquierda. La exploración de la carótida mediante resonancia magnética (RM) pone de manifiesto una disminución del 75% de su radio. ***Asumiendo que el flujo sanguíneo a través de la carótida interna izquierda es de 400ml/min antes de la obstrucción, ¿cuál es el flujo sanguíneo a través de la arteria después de la obstrucción?***

SOLUCIÓN. La variable en este ejemplo es el diámetro (o el radio) de la carótida interna izquierda. El flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la resistencia de la arteria ($Q = \Delta P/R$), y la resistencia es inversamente proporcional al radio elevado a la cuarta potencia (ecuación de Poiseuille). La carótida interna está obstruida y su radio se ha reducido en un 75%. Otra manera de expresar esta disminución consiste en describir que el radio se ha reducido hasta un cuarto de su tamaño original.

La primera cuestión es ***¿en cuánto se incrementaría la resistencia con una obstrucción del 75% de la arteria?*** La respuesta se obtiene a partir de la ecuación de Poiseuille. Después de la obstrucción, el radio de la arteria es la cuarta parte del radio original; así, la resistencia ha aumentado en $1/(1/4)^4$, o lo que es lo mismo, 256 veces.

La segunda cuestión es ***¿cuál sería el flujo si la resistencia aumentase 256 veces?*** La respuesta se encuentra en la relación existente entre el flujo, la presión y la resistencia ($Q = \Delta P/R$). Dado que la resistencia aumentó 256 veces, el flujo disminuyó 1/256, o 0,0039, o hasta el 0,39% del valor original. El flujo es el 0,39% de 400ml/min, o lo que es lo mismo, 1,56ml/min. Claramente, se trata de un descenso drástico del flujo sanguíneo al cerebro basado en la relación de la cuarta potencia entre la resistencia y el radio del vaso.

Resistencias en serie y en paralelo

Al igual que sucede en los circuitos eléctricos, las resistencias en el sistema cardiovascular pueden disponerse en serie o en paralelo (fig. 4-5). La resistencia total tendrá valores diferentes en función de la distribución en serie o en paralelo.

- La **resistencia en serie** está representada por la disposición de los vasos sanguíneos *en el interior* de un órgano concreto. Cada órgano está irrigado por sangre procedente de una arteria mayor y drenado

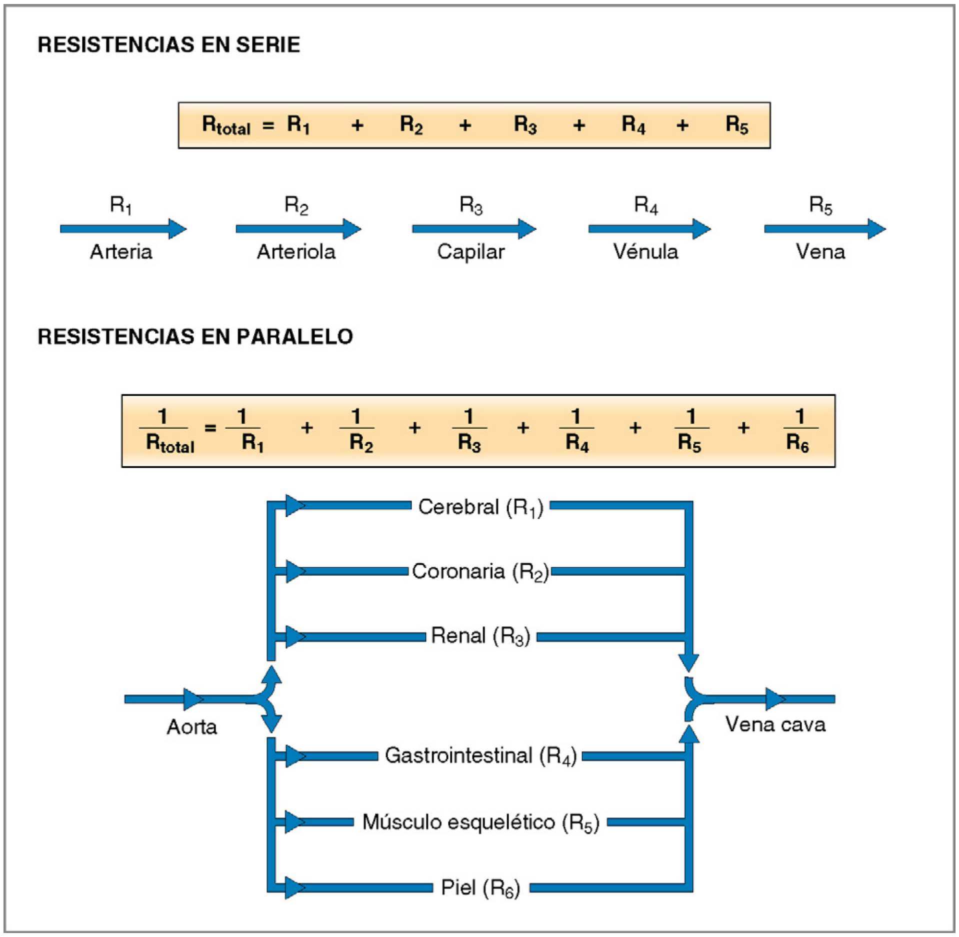


Figura 4-5 Disposiciones de los vasos sanguíneos en serie y en paralelo. Las *flechas* muestran la dirección del flujo sanguíneo. R, resistencia (los subíndices se refieren a resistencias individuales).

por una vena mayor. Dentro de cada uno de ellos, la sangre fluye desde la arteria mayor hasta arterias más pequeñas, arteriolas, capilares, vénulas y venas. **La resistencia total de un sistema dispuesto en serie es igual a la suma de las resistencias individuales,** tal como se muestra en la ecuación y en la figura 4-5. De las diversas resistencias en serie, la resistencia arteriolar es claramente la más grande. La resistencia en serie se expresa de la forma siguiente:

$$R_{\text{total}} = R_{\text{arteria}} + R_{\text{arteriolas}} + R_{\text{capilares}} + R_{\text{vénulas}} + R_{\text{vena}}$$

Cuando las resistencias se disponen en serie, el flujo total a través de cada nivel del sistema es el mismo. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a través de la aorta es igual al flujo sanguíneo a través de todas las arteriolas sistémicas e igual al que circula por todos los capilares sistémicos. Otro ejemplo, el flujo sanguíneo a través de la arteria renal es igual al que fluye por todos los capilares renales e igual al flujo sanguíneo a través de la vena renal (menos un pequeño volumen que se pierde por la orina). Aunque el flujo total es constante en cada nivel en cada serie, la presión disminuye progresivamente a medida que la sangre fluye a través de cada componente secuencial (recuérdese que $Q = \Delta P/R$ o $\Delta P = Q \times R$). El **descenso más intenso en la presión tiene lugar en las arteriolas,** ya que éstas proporcionan la mayor parte de la resistencia vascular total.

- La **resistencia en paralelo** está representada por la distribución del flujo sanguíneo *entre* las diferentes arterias mayores que se ramifican desde la aorta (v. figs. 4-1 y 4-5). Recuérdese que el gasto cardíaco fluye a través de la aorta y que, a continuación, se distribuye en porcentajes entre los diferentes sistemas orgánicos. Así, hay un flujo sanguíneo simultáneo y en paralelo a través de cada una de las circulaciones (p. ej., renal, cerebral y coronaria). El flujo de salida venoso procedente de los órganos es recogido a continuación en la vena cava de vuelta al corazón. Como se muestra en la ecuación siguiente y en la figura 4-5, la **resistencia total en una disposición en *paralelo* es menor que cualquiera de las resistencias individuales.** Los subíndices 1, 2, 3 y siguientes hacen referencia a las circulaciones cerebral, coronaria, renal, gastrointestinal, del músculo esquelético y cutáneas. La resistencia en paralelo se expresa de la forma siguiente:

$$\frac{1}{R_{\text{total}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} + \frac{1}{R_5} + \frac{1}{R_6}$$

Cuando el flujo sanguíneo se distribuye a través de una serie de resistencias en paralelo, el flujo a través de cada órgano es una fracción del flujo sanguíneo total. Los efectos de esta disposición son que **no hay una pérdida de presión** en las arterias principales y que la presión media en cada una de estas arterias principales será aproximadamente la misma que la presión media en la aorta.

Otra consecuencia previsible de una disposición en paralelo es que, al añadir una resistencia al circuito, disminuye la resistencia total, *en lugar de aumentar*. Desde un punto de vista matemático, esto puede demostrarse de la siguiente forma: se disponen en paralelo cuatro resistencias, cada una de ellas con un valor numérico de 10. Según la ecuación, la resistencia total es de 2,5 ($1/R_{\text{total}} = 1/10 + 1/10 + 1/10 + 1/10 = 2{,}5$). Si se añade una quinta resistencia con un valor de 10 a esta disposición en paralelo, disminuirá la resistencia total a 2 ($1/R_{\text{total}} = 1/10 + 1/10 + 1/10 + 1/10 + 1/10 = 2$).

Por otra parte, si aumenta la resistencia de uno de los vasos individuales en una disposición en paralelo, *aumentará* la resistencia total. Esto puede ponerse de manifiesto volviendo a la disposición en paralelo de cuatro vasos sanguíneos, donde cada resistencia individual es de 10 y la resistencia total, de 2,5. Si uno de los cuatro vasos sanguíneos está completamente obstruido, su resistencia individual tenderá al infinito. La resistencia total de la disposición en paralelo aumentará entonces hasta 3,333 ($1/R_{\text{total}} = 1/10 + 1/10 + 1/10 + 1/\infty$).

FLUJO LAMINAR Y NÚMERO DE REYNOLDS

En condiciones ideales, el flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular es **laminar** o hidrodinámico. En el flujo laminar hay un perfil parabólico de la velocidad en el interior de un vaso sanguíneo, siendo la velocidad del flujo sanguíneo máxima en el centro del vaso y mínima hacia las paredes del vaso (fig. 4-6). El perfil parabólico se desarrolla porque la capa de sangre próxima a la pared del vaso se adhiere a esta última y, en esencia, no se mueve. La capa siguiente de sangre (hacia el centro) se desliza

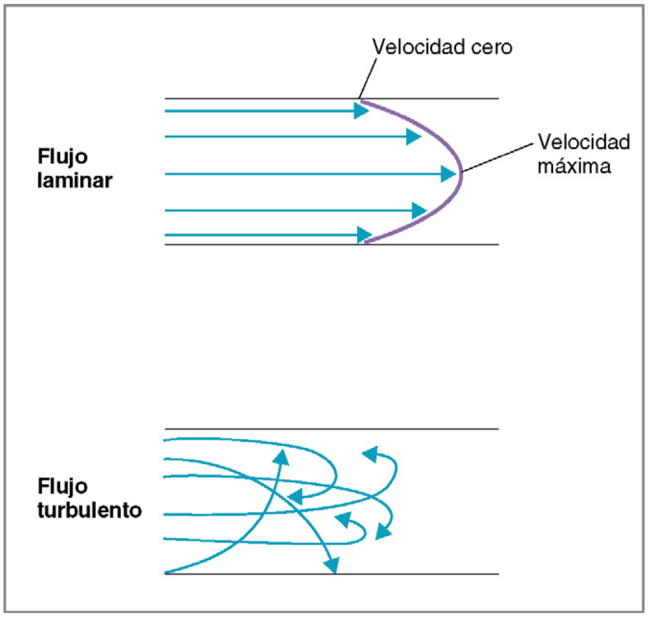


Figura 4-6 Comparación del flujo laminar y del flujo turbulento de sangre. La longitud de las *flechas* muestra la velocidad aproximada del flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo laminar tiene un perfil parabólico, siendo mínima la velocidad en la pared del vaso y máxima en el centro del chorro. El flujo sanguíneo turbulento muestra un flujo axial y radial.

sobre la capa inmóvil y se desplaza un poco más rápido. Cada capa sucesiva de sangre hacia el centro se desplaza con mayor celeridad y con menor adherencia a las capas adyacentes. De este modo, *la velocidad del flujo en la pared del vaso es nula y la velocidad en el centro de la corriente es máxima*. El flujo sanguíneo laminar se amolda a este perfil organizado parabólicamente.

Cuando aparece una irregularidad en un vaso sanguíneo (p. ej., en las válvulas o en el foco de un coágulo sanguíneo), se desorganiza la corriente laminar y el flujo sanguíneo puede transformarse en **turbulento.** En un flujo turbulento (v. fig. 4-6), las corrientes del líquido no mantienen el perfil parabólico sino que, en su lugar, se mezclan radial y axialmente. Dado que se consume energía para impulsar la sangre en sentido radial y axial, se necesita más energía (presión) para impulsar un flujo sanguíneo turbulento que un flujo sanguíneo laminar. El flujo turbulento se acompaña en ocasiones de vibraciones audibles denominadas **soplos.**

El **número de Reynolds** es un valor sin dimensiones que se utiliza para predecir si el flujo sanguíneo será laminar o turbulento. Tiene en cuenta una serie de factores, como el diámetro del vaso, la velocidad media del flujo y la viscosidad de la sangre. De este modo,

$$N_R = \frac{\rho d v}{\eta}$$

donde

N_R = Número de Reynolds
ρ = Densidad de la sangre
d = Diámetro del vaso sanguíneo
v = Velocidad del flujo sanguíneo
η = Viscosidad de la sangre

Si el número de Reynolds (N_R) es menor de 2.000, el flujo sanguíneo será laminar. Si el número de Reynolds es mayor de 2.000, aumentará la probabilidad de que el flujo sanguíneo sea turbulento. Los valores superiores a 3.000 predicen siempre un flujo turbulento.

Las influencias más notables sobre el número de Reynolds en el sistema cardiovascular son los cambios en la **viscosidad** de la sangre y los cambios en la **velocidad** del flujo sanguíneo. Al observar la ecuación se aprecia que un descenso en la viscosidad (p. ej., un descenso del hematocrito) provoca un aumento en el número de Reynolds. Del mismo modo, un estrechamiento del vaso sanguíneo, que da lugar a un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo, ocasiona un incremento en el número de Reynolds.

La repercusión que tiene el estrechamiento de un vaso sanguíneo (es decir, una disminución de su diámetro y su radio) sobre el número de Reynolds inicialmente es paradójica, ya que, atendiendo a la ecuación, los decrementos en el diámetro del vaso deberían *disminuir* el número de Reynolds (el diámetro está en el numerador). No obstante, recuérdese que la velocidad del flujo sanguíneo depende también del diámetro (radio), según la ecuación precedente, $v = Q/A$ o $v = Q/\pi r^2$. Así, la velocidad (también en el numerador en el número de Reynolds) *aumenta* a medida que *disminuye* el radio, elevado a la *segunda potencia*. De este modo, la dependencia del número de Reynolds sobre la velocidad es más potente que la dependencia sobre el diámetro.

Hay dos situaciones clínicas habituales, como la anemia y los trombos, que explican la aplicación del número de Reynolds para la predicción de la turbulencia.

- La **anemia** se asocia a una disminución del hematocrito (disminución de la masa de hematíes) y, debido al flujo sanguíneo turbulento, produce soplos funcionales. El número de Reynolds, pronosticador de turbulencia, es mayor en la anemia debido a la menor viscosidad sanguínea. Una segunda causa de un aumento del número de Reynolds en los pacientes con anemia es un gasto cardíaco elevado, que provoca una mayor velocidad del flujo sanguíneo ($v = Q/A$).
- Los **trombos** son coágulos de sangre en la luz de un vaso. Estrechan el diámetro del vaso sanguíneo, lo que da lugar a un aumento en la velocidad de la sangre en el foco del trombo, aumentando por tanto el número de Reynolds y generando turbulencia.

CIZALLAMIENTO

El **cizallamiento** es consecuencia del hecho de que la sangre discurra a velocidades diferentes en el interior de un vaso sanguíneo (v. fig. 4-6). Aparece si capas adyacentes de sangre viajan a velocidades distintas; cuando las capas adyacentes discurren a la misma velocidad, no hay cizallamiento. De este modo, el **cizallamiento es máximo** en la pared del vaso sanguíneo. Justo en la pared hay una capa de sangre estática (es decir, con velocidad nula), mientras que la capa de sangre siguiente está en movimiento, y por tanto, con un cierto grado de velocidad. La diferencia relativa más amplia en la velocidad de la sangre se establece entre la capa de sangre situada justo en la pared y la capa siguiente. El **cizallamiento es mínimo** en el centro del vaso sanguíneo, donde la velocidad de la sangre es máxima, pero donde las capas de sangre se están moviendo esencialmente a la misma velocidad. Una consecuencia del cizallamiento es que rompe los agregados de hematíes y disminuye la viscosidad de la sangre. Por ello, la tasa de cizallamiento en la pared normalmente es máxima, mientras que la agregación de los hematíes y la viscosidad son mínimas.

DISTENSIBILIDAD DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

La elasticidad o **capacitancia** de un vaso sanguíneo describe el volumen de sangre que el vaso puede almacenar a una presión concreta. La elasticidad se relaciona con la **distensibilidad** y se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$C = V/P$$

donde

C = Distensibilidad (ml/mmHg)
V = Volumen (ml)
P = Presión (mmHg)

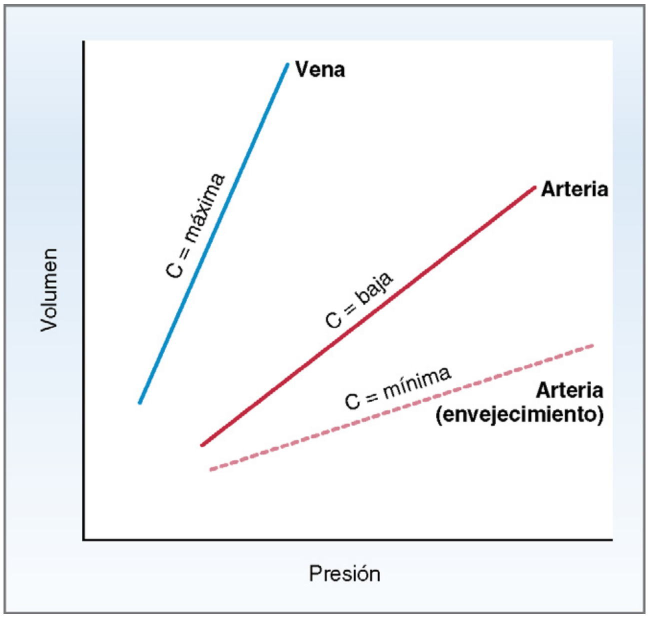


Figura 4-7 **Capacitancia de las venas y las arterias.** El volumen se representa en la gráfica como una función de la presión. Las pendientes de las curvas son la capacitancia (C).

En la ecuación para la distensibilidad se establece que cuanto mayor es la distensibilidad de un vaso, mayor cantidad de volumen podrá almacenar a una presión concreta. O lo que es lo mismo, la distensibilidad describe cómo el volumen de sangre contenido en un vaso varía en función de un cambio en la presión ($\Delta V/\Delta P$).

En la figura 4-7 se describe el principio de distensibilidad y se muestra la distensibilidad relativa de las venas y las arterias. Para cada tipo de vaso sanguíneo, el volumen está representado como una función de la presión. La **pendiente** de cada curva es la **distensibilidad.** En el caso de las venas, la distensibilidad es elevada; en otras palabras, las venas son capaces de contener volúmenes de sangre grandes a una presión baja. La distensibilidad de las arterias es mucho menor que la de las venas; las arterias contienen mucha menos sangre que las venas y además, a mayores presiones.

La diferencia en la distensibilidad de las venas y las arterias es la base de los conceptos de los volúmenes a tensión y sin tensión. Las venas son los vasos más distensibles y contienen el volumen sin tensión (volumen grande a una presión baja). Las arterias son mucho menos distensibles y contienen volumen a tensión (volumen bajo a una presión alta). El volumen de sangre total en el sistema cardiovascular es la suma del volumen a tensión más el volumen sin tensión (más cualquier volumen contenido en el corazón).

Los cambios en la distensibilidad de las venas dan lugar a una redistribución de la sangre entre las venas y las arterias (es decir, la sangre se traslada de volúmenes sin tensión a volúmenes con tensión). Por ejemplo, si disminuye la distensibilidad de las venas (p. ej., debido a venoconstricción), se produce un descenso en el volumen que las venas pueden contener y, en consecuencia, se produce un desplazamiento de sangre desde las venas a las arterias: el volumen sin tensión disminuye y aumenta el volumen con tensión. Si aumenta la distensibilidad de las venas, se produce un incremento en el volumen que pueden contener las venas y, en consecuencia, se produce un desplazamiento de sangre desde las arterias a las venas: aumenta el volumen sin tensión y disminuye el volumen con tensión. Dichas redistribuciones de sangre entre las venas y las arterias tienen repercusiones en la presión arterial, como se comentará más adelante en este mismo capítulo.

En la figura 4-7 se representa también el efecto del **envejecimiento** sobre la **distensibilidad de las arterias.** Las características de las paredes arteriales varían al ir envejeciendo: éstas se vuelven más rígidas, menos distensibles y pierden elasticidad. A una presión arterial concreta, las arterias pueden contener menos sangre. Otra manera de ver la disminución de la distensibilidad asociada al envejecimiento es que, para que una «arteria envejecida» pueda contener el mismo volumen que una «arteria joven», la presión en la «arteria envejecida» debería ser mayor que la presión en la «arteria joven». De hecho, las presiones arteriales son mayores en la población anciana debido a la disminución de la distensibilidad.

PRESIONES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las presiones arteriales no son iguales a lo largo de todo el sistema cardiovascular. Si fuesen iguales, la sangre no fluiría, ya que el flujo necesita que exista una fuerza de impulso (es decir, una diferencia de presión). Las diferencias de presión entre el corazón y los vasos sanguíneos son la fuerza de impulso para la sangre. En la tabla 4-1 se

Tabla 4-1 Presiones en el sistema cardiovascular

Localización	Presión media (mmHg)
Sistémica	
Aorta	100
Arterias grandes	100 (sistólica, 120; diastólica, 80)
Arteriolas	50
Capilares	20
Vena cava	4
Aurícula derecha	0-2
Pulmonar	
Arteria pulmonar	15 (sistólica, 25; diastólica, 8)
Capilares	10
Vena pulmonar	8
Aurícula izquierda*	2-5

*Las presiones en el lado izquierdo del corazón son difíciles de medir directamente. Sin embargo, puede medirse la presión en la aurícula izquierda a través de la *presión de enclavamiento pulmonar o presión pulmonar en cuña.* Mediante esta técnica, se introduce un catéter en la arteria pulmonar que se hace avanzar hasta una rama pequeña en la arteria pulmonar. El catéter *se enclava* y bloquea el flujo sanguíneo desde dicha rama. Una vez que se ha detenido el flujo, el catéter mide directamente la presión en la aurícula izquierda.

muestra un resumen de las presiones en las circulaciones sistémica y pulmonar.

Perfil de presión en la vasculatura

La figura 4-8 muestra un perfil de presiones en el interior de la vasculatura sistémica. En primer lugar, examínese el perfil uniforme, ignorando las pulsaciones. La curva uniforme proporciona la presión media, que es máxima en la aorta y en las arterias grandes, para disminuir progresivamente a medida que la sangre fluye desde las arterias a las arteriolas, a los capilares, a las venas y de vuelta al corazón. Este descenso en la presión se produce a medida que la sangre fluye a través de la vasculatura, ya que se va consumiendo energía para vencer las resistencias generadas por la fricción.

La presión media en la **aorta** es muy elevada, unos 100 mmHg de media (v. tablas 4-1 y 4-8). Esta presión arterial media elevada es el resultado de dos factores: el gran volumen de sangre bombeado desde el ventrículo izquierdo a la aorta (gasto cardíaco) y la baja distensibilidad de la pared arterial. (Recuérdese que un volumen concreto provoca una presión más elevada cuando la distensibilidad del vaso es pequeña.) La presión se mantiene elevada en las **arterias grandes** que se ramifican desde la aorta gracias al retroceso elástico elevado de las paredes arteriales. Así, se pierde poca energía a medida que la sangre fluye desde la aorta a lo largo del árbol arterial.

La presión comienza a descender en las **arterias pequeñas,** produciéndose el decremento más notable en las arteriolas. Al final de las **arteriolas,** la presión media es de unos 30 mmHg. Este acusado descenso en la presión se produce porque las arteriolas muestran una resistencia elevada al flujo. Como el flujo sanguíneo total es constante a todos los niveles del sistema cardiovascular, necesariamente va produciéndose un descenso de la presión corriente abajo a medida que aumenta la resistencia ($Q = \Delta P/R$ o $\Delta P = Q \times R$).

En los **capilares,** la presión disminuye aún más por dos motivos: la resistencia de fricción al flujo y la filtración de líquido hacia el exterior de los capilares (remítase a la descripción sobre la microcirculación). Cuando la sangre alcanza las **vénulas** y las **venas,** la presión ha disminuido aún más. (Recuérdese que, dado que la distensibilidad de las venas es sumamente elevada, pueden contener volúmenes de sangre grandes a una presión baja.) La presión en la vena cava es de sólo 4 mmHg y en la aurícula derecha es aún menor, con valores de 0 a 2 mmHg.

Presión arterial en la circulación sistémica

Un estudio más detallado de la figura 4-8 revela que, aunque la presión *media* en las arterias es elevada y constante, hay oscilaciones o pulsaciones de la presión arterial. Estas **pulsaciones** reflejan la actividad pulsátil del corazón: impulsando sangre durante la sístole, des-

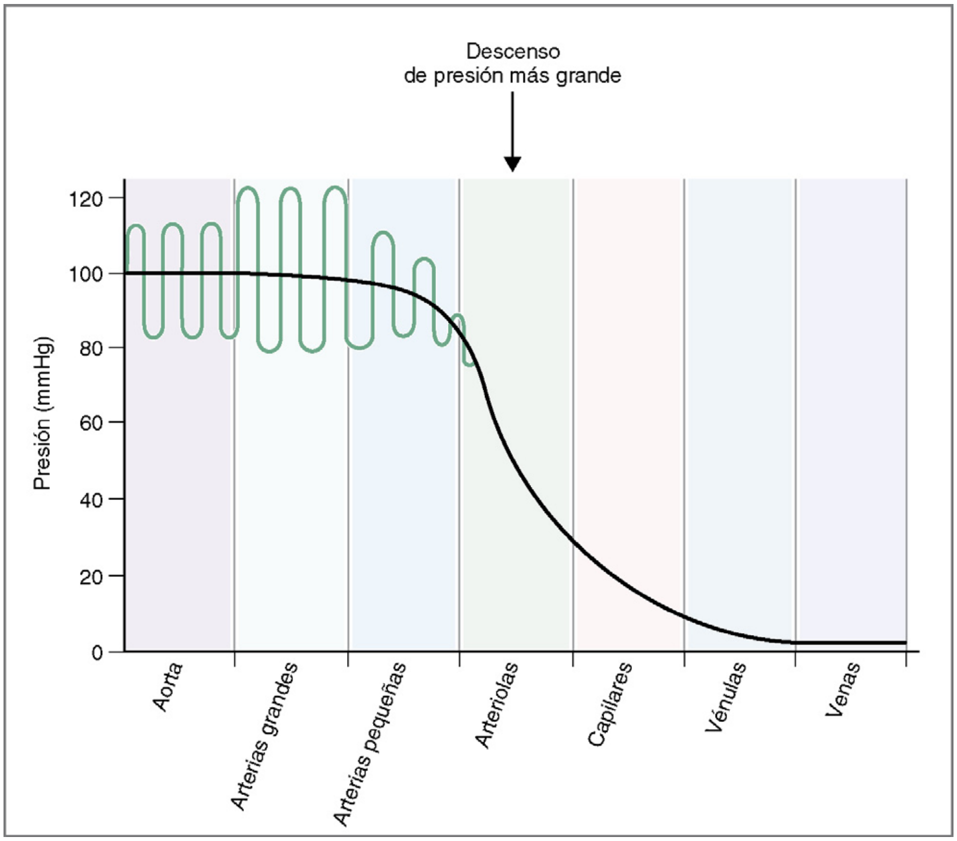


Figura 4-8 Perfil de presión en la vasculatura. La curva uniforme es la presión media. Las pulsaciones, cuando están presentes, están superpuestas a la presión media.

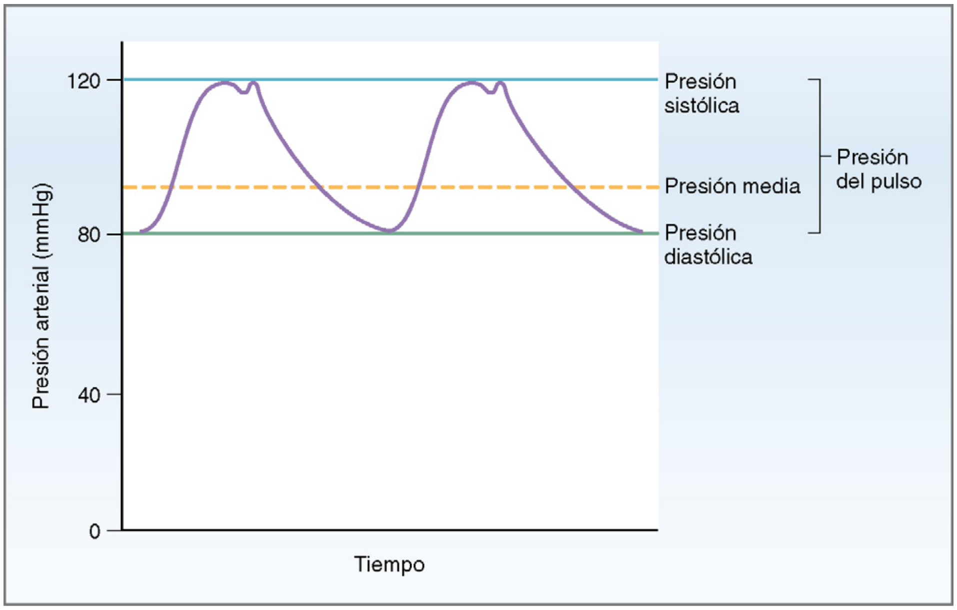


Figura 4-9 Presión arterial sistémica durante el ciclo cardíaco. La presión sistólica es la presión más alta medida durante la sístole. La presión diastólica es la presión más baja medida durante la diástole. La presión del pulso es la diferencia de presión entre la presión sistólica y la presión diastólica. (Véase en el texto la descripción acerca de la presión arterial media.)

cansando durante la diástole, impulsando sangre, descansando, etc. Cada ciclo de pulsación en las arterias coincide con un ciclo cardíaco.

En la figura 4-9 se muestra una versión ampliada de dos de estas pulsaciones en una arteria grande.

- La **presión diastólica** es la presión arterial más baja medida durante un ciclo cardíaco y es la presión en la arteria durante la relajación ventricular, cuando no se está propulsando la sangre desde el ventrículo izquierdo.
- La **presión sistólica** es la presión arterial más elevada medida durante un ciclo cardíaco. Es la presión en la arteria después de que la sangre ha sido expulsada desde el ventrículo izquierdo durante la sístole. La «irregularidad» en la curva de la presión arterial (denominada **hendidura** o **incisura dícrota**), se produce cuando se cierra la válvula aórtica. El cierre de la válvula aórtica da lugar a un período breve de flujo retrógrado desde la aorta de vuelta hacia la válvula, disminuyendo brevemente la presión aórtica por debajo del valor sistólico.
- La **presión del pulso** es la diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica. Si el resto de factores son iguales, la magnitud de la presión del pulso refleja el volumen de sangre expulsado desde el ventrículo izquierdo en un solo latido, o lo que se denomina **volumen sistólico.**

  La presión del pulso puede usarse como indicador del volumen sistólico, dadas las relaciones entre presión, volumen y distensibilidad. Recuérdese que la distensibilidad de un vaso sanguíneo es el volumen de sangre que puede contener dicho vaso a una presión concreta (C = V/P). Así, si se asume que la distensibilidad arterial es constante, la presión arterial depende del volumen de sangre que contiene la arteria en un momento concreto. Por ejemplo, el volumen de sangre en la aorta en un momento concreto está determinado por el equilibrio entre el flujo de sangre de entrada y de salida. Cuando se contrae el ventrículo izquierdo, este último expulsa rápidamente un volumen sistólico hacia la aorta y la presión asciende rápidamente hasta su valor más alto, la presión sistólica. A continuación, la sangre empieza a fluir desde la aorta hacia el resto del árbol arterial. En ese momento, a medida que va descendiendo el volumen en la aorta, también lo va haciendo la presión. La presión arterial alcanza su valor más bajo (la presión diastólica) cuando el ventrículo está relajado y la sangre está regresando desde el sistema arterial de vuelta al corazón.
- La **presión arterial media** es el promedio de presión en un ciclo cardíaco completo y se calcula mediante la fórmula siguiente:

Presión arterial media = Presión diastólica + 1/3 presión del pulso

Obsérvese que la presión arterial media no es simplemente el promedio matemático de las presiones diastólica y sistólica. Esto se debe a que en la diástole se gasta una fracción mayor de cada ciclo cardíaco que en la sístole. De este modo, para el cálculo de la presión arterial media se otorga más peso a la presión diastólica que a la presión sistólica.

Es interesante señalar que las **pulsaciones en las arterias grandes** son incluso mayores que las pulsaciones en la aorta (v. fig. 4-8). En otras palabras, la presión sistólica y la presión del pulso son mayores en las arterias grandes que en la aorta. No resulta obvio a primera vista por qué debería aumentar la presión del pulso en las arterias situadas «corriente abajo». La explicación reside en el hecho de que, después de la eyección de la sangre desde el ventrículo izquierdo, la onda de presión discurre a una velocidad mayor que el desplazamiento de la sangre propiamente dicha (debido a la inercia de la sangre), aumentando la presión corriente abajo. Además, en los puntos de ramificación de las arterias, las ondas de presión se reflejan hacia atrás, lo cual tiende a aumentar la presión en dichos focos. (Dado que la sangre fluye desde la aorta hasta las arterias grandes, podría parecer extraño que la presión sistólica y la presión del pulso fueran mayores en las arterias situadas corriente abajo. Sabemos que la dirección del flujo sanguíneo debe ir desde los puntos de presión alta a los de presión baja, y no al contrario. La respuesta es que la fuerza que impulsa a la sangre en las arterias es la presión arterial *media,* que está más influida por la presión diastólica que por la sistólica [ya que se emplea más tiempo en la diástole]. Obsérvese en la figura 4-8 que, a pesar de que la presión sistólica es mayor en las arterias grandes que en la aorta, la presión diastólica es menor; así, la presión arterial media es menor corriente abajo.)

Aunque la presión sistólica y la presión del pulso son mayores en las arterias grandes (comparadas con la aorta), desde dicho punto hay una amortiguación en las oscilaciones. La presión del pulso sigue siendo evidente en las arterias más pequeñas, aunque es menor; está prácticamente ausente en las arteriolas, y completamente ausente en los capilares, las vénulas y las venas. Esta amortiguación y la pérdida de la presión del pulso ocurre por dos motivos: (1) La resistencia de los vasos sanguíneos, y particularmente de las arteriolas, dificulta la transmisión de la presión del pulso. (2) La distensibilidad de los vasos sanguíneos, y en particular de las venas, amortigua la presión del pulso, de modo que cuanto más distensible es el vaso sanguíneo, mayor cantidad de volumen se le puede añadir sin ocasionar un aumento en la presión.

Varios procesos patológicos modifican la curva de la presión arterial de una forma predecible (fig. 4-10). Como ya se ha señalado antes, la presión del pulso es el cambio en la presión arterial que tiene lugar cuando se expulsa el volumen sistólico desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Lógicamente, la presión del pulso cambiará si se modifica el volumen sistólico *o* si hay cambios en la distensibilidad de las arterias.

- **Arteriosclerosis** (v. fig. 4-10). Los depósitos de placas en las paredes arteriales reducen el diámetro de las arterias, haciéndolas más rígidas y menos distensibles. Como la distensibilidad arterial es menor, la eyección de un volumen sistólico desde el ventrículo izquierdo provoca un cambio mucho mayor en la presión arterial que en las arterias normales ($C = \Delta V/\Delta P$ o $\Delta P = \Delta V/C$). Así, en la arteriosclerosis serán mayores la presión sistólica, la presión del pulso y la presión media.
- **Estenosis aórtica** (v. fig. 4-10). Si la válvula aórtica se estenosa (se estrecha), disminuye el tamaño de la abertura a través de la cual puede expulsarse la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Así, disminuye el volumen sistólico y la cantidad de sangre que entra en la aorta con cada latido es menor. También disminuirán la presión sistólica, la presión del pulso y la presión media.
- **Insuficiencia (regurgitación) aórtica** *(no se muestra).* Cuando la válvula aórtica es incompetente (p. ej., debido a una alteración congénita) se desorganiza el flujo de sangre unidireccional normal desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. En su lugar, la sangre que fue expulsada hacia la aorta fluye de vuelta hacia el interior del ventrículo. Este flujo retrógrado se puede producir porque el ventrículo está relajado (tiene una presión baja) y porque la válvula aórtica incompetente no puede impedirlo, como haría en condiciones normales.

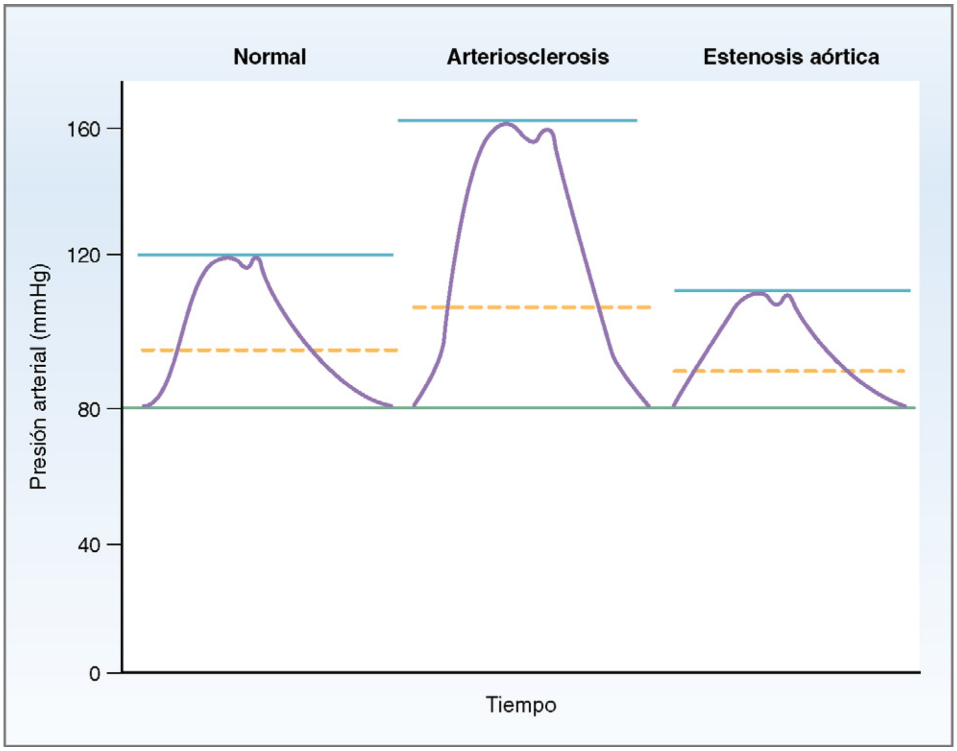


Figura 4-10 **Efecto de la arteriosclerosis y la estenosis aórtica sobre las presiones arteriales.**

Presiones venosas en la circulación sistémica

Para cuando la sangre llega a las vénulas y las venas, la presión es menor de 10 mmHg; dicha presión disminuirá aún más en la vena cava y en la aurícula derecha. Ahora ya conocemos el motivo por el que se produce esta disminución continuada en la presión. La resistencia proporcionada por los vasos sanguíneos en cada nivel de la vasculatura sistémica provoca un descenso de la presión. En la tabla 4-1 y en la figura 4-8 se muestran los valores medios de las presiones venosas en la circulación sistémica.

Presiones en la circulación pulmonar

En la tabla 4-1 se comparan también las presiones en la circulación pulmonar con las presiones en la circulación sistémica. Como puede verse en la tabla, la totalidad de la vasculatura pulmonar se encuentra a una **presión mucho menor** que la vasculatura sistémica. No obstante, el *patrón* de presiones dentro de la circulación pulmonar es similar. La sangre es expulsada desde el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar, donde la presión es máxima. Después, la presión disminuye a medida que la sangre fluye a través de las arterias pulmonares, las arteriolas, los capilares, las vénulas y las venas y de vuelta a la aurícula izquierda.

Una implicación importante de estas presiones más bajas en el lado pulmonar es que la **resistencia vascular pulmonar es mucho menor que la resistencia vascular sistémica.** A esta conclusión puede llegarse recordando que el flujo total a través de las circulaciones sistémica y pulmonar debe ser el mismo (es decir, el gasto cardíaco de los lados izquierdo y derecho del corazón es el mismo). Dado que las presiones en el lado pulmonar son mucho menores que las presiones en el lado sistémico, la resistencia pulmonar debe ser menor que la resistencia sistémica para alcanzar el mismo flujo ($Q = \Delta P/R$). La circulación pulmonar se comenta con detalle en el capítulo 5.

Electrofisiología cardíaca

La electrofisiología cardíaca abarca a todos los procesos que participan en la activación eléctrica del corazón: los potenciales de acción cardíacos; la conducción de los potenciales de acción a lo largo de tejidos de conducción especializados, la excitabilidad y los períodos refractarios, los efectos moduladores del sistema nervioso autónomo sobre la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción y la excitabilidad, así como el electrocardiograma (ECG).

A fin de cuentas, la finalidad del corazón es bombear sangre a través de la vasculatura. Para actuar como bomba, los ventrículos deben activarse eléctricamente y contraerse a continuación. En el músculo cardíaco, la activación eléctrica es el potencial de acción cardíaco, que normalmente se origina en el nodo sinoauricular (SA). Los potenciales de acción iniciados en el nodo SA se propagan a continuación por la totalidad del miocardio siguiendo una secuencia específica y programada. A continuación se produce la contracción, siguiendo también una secuencia específica. La «secuencia» es especialmente crítica, ya que las aurículas deben activarse y contraerse antes que los ventrículos, y los ventrículos deben contraerse desde la punta hasta la base para que la eyección de la sangre sea eficiente.

POTENCIALES DE ACCIÓN CARDÍACOS

Origen y propagación de la excitación en el interior del corazón

El corazón dispone de dos clases de células musculares: las células contráctiles y las células de conducción. Las **células contráctiles** constituyen la mayoría de los tejidos auriculares y ventriculares y representan a las células «trabajadoras» del corazón. Los potenciales de acción en las células contráctiles conducen a la contracción y a la génesis de la fuerza o de la presión. Las **células de conducción** están en los tejidos del nodo SA, los fascículos internodales auriculares, el nodo AV, el haz de His y el sistema de Purkinje. Se trata de células musculares especializadas que no contribuyen en gran medida a la generación de fuerza; más bien, actúan para distribuir rápidamente los potenciales de acción por todo el miocardio. Otra característica de los tejidos de conducción especializados es su capacidad para generar potenciales de acción simultáneamente. Sin embargo, salvo en el caso del nodo SA, esta capacidad normalmente está suprimida.

La figura 4-11 es un esquema que muestra las relaciones del nodo SA, las aurículas, los ventrículos y los tejidos de conducción especializados. Los potenciales de acción se distribuyen por la totalidad del miocardio siguiendo la secuencia siguiente:

1. **Nodo SA.** El potencial de acción del corazón se inicia normalmente en el tejido especializado del nodo SA, el cual actúa como **marcapasos.** Una vez iniciado el potencial de acción en el nodo SA, hay una secuencia y una cronología sumamente específicas para la conducción de los potenciales de acción al resto del corazón.

2. **Fascículos internodales auriculares y aurículas.** El potencial de acción se propaga desde el nodo SA a las aurículas derecha e izquierda a través de los fascículos internodales auriculares. Simultáneamente, el potencial de acción se propaga al nodo AV.

3. **Nodo AV.** La velocidad de conducción a través del nodo AV es considerablemente más lenta que en el resto de tejidos cardíacos. Una **conducción lenta** a través del nodo AV asegura que los ventrículos dispongan del tiempo suficiente para llenarse de sangre antes de que se activen y contraigan. Los incrementos en la velocidad de conducción del nodo AV pueden dar lugar a una disminución del llenado ventricular y a una disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco.

4. **Haz de His, sistema de Purkinje y ventrículos.** Desde el nodo AV, el potencial de acción entra en el

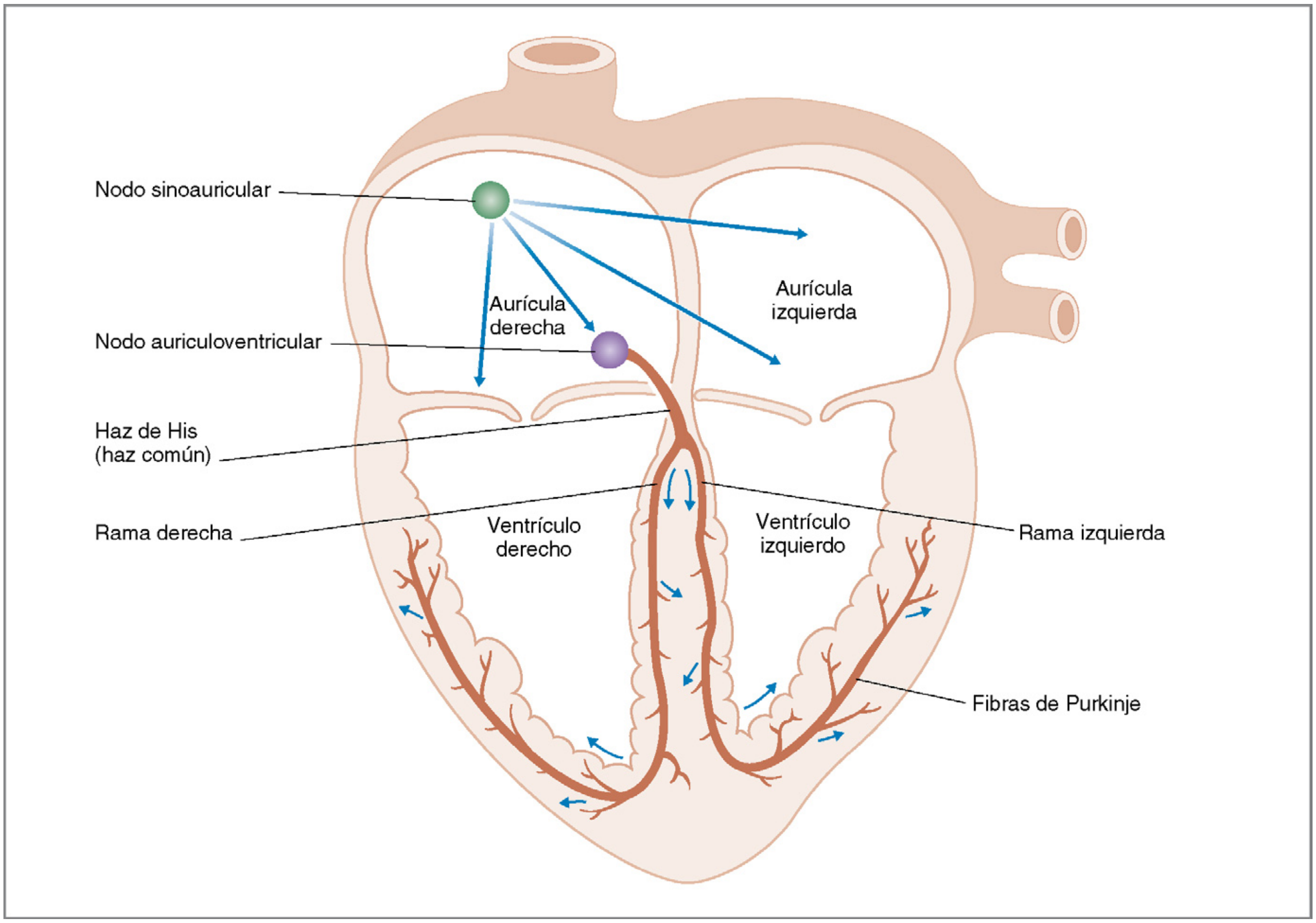


Figura 4-11 **Esquema en el que se muestra la secuencia de activación del miocardio.** El potencial de acción cardíaco se inicia en el nodo sinoauricular y se propaga por todo el miocardio, como muestran las *flechas*.

sistema de conducción especializado de los ventrículos. En primer lugar, el potencial de acción se propaga al haz de His a través del haz común. A continuación invade las ramas derecha e izquierda y después, los haces más pequeños del sistema de Purkinje. La conducción a través del sistema de His-Purkinje es extremadamente rápida, propagando con celeridad el potencial de acción hasta los ventrículos. El potencial de acción se propaga también de una célula muscular ventricular a la siguiente a través de vías de baja resistencia entre las células. La conducción rápida del potencial de acción a través de los ventrículos es esencial y permite una contracción y una eyección de la sangre eficientes.

El término **ritmo sinusal normal** tiene un significado muy concreto. Significa que el patrón y la cronología de la activación eléctrica del corazón son normales. Para calificar un ritmo sinusal de normal deben cumplirse los criterios siguientes: (1) el potencial de acción debe originarse en el nodo SA. (2) Los impulsos nodales SA deben producirse con regularidad, a una frecuencia de 60 a 100 impulsos por minuto. (3) La activación del miocardio debe producirse en la secuencia correcta y con la cronología y los retrasos adecuados.

Conceptos asociados a los potenciales de acción cardíacos

Los conceptos aplicados a los potenciales de acción son los mismos que se aplican a los potenciales de acción en el nervio, el músculo esquelético y el músculo liso. La sección siguiente es un resumen de dichos principios, que se comentan en el capítulo 1:

1. El **potencial de membrana** de las células cardíacas está determinado por las conductancias (o permeabilidades) relativas a los iones y por los gradientes de concentración para los iones permeables.

2. Si la membrana celular posee una conductancia o una permeabilidad alta a un ion, dicho ion fluirá en la dirección de su gradiente electroquímico y tratará de llevar el potencial de membrana hacia su **potencial de equilibrio** (calculado por la ecuación de Nernst). Si la membrana celular es impermeable a un ion, la contribución de dicho ion al potencial de membrana será escasa o nula.

3. Por convención, el potencial de membrana se expresa en milivoltios (mV) y el potencial intracelular, en función del potencial extracelular; por ejemplo, un potencial de membrana de −85 mV significa 85 mV en el interior celular negativo.

4. El **potencial de membrana en reposo** de las células cardíacas está determinado fundamentalmente por los iones potasio (K^+). La conductancia al K^+ en reposo es elevada y el potencial de membrana en reposo está próximo al potencial de equilibrio del K^+. Como la conductancia al sodio (Na^+) en reposo es baja, la contribución de dicho ion al potencial de membrana en reposo es muy escasa.

5. La finalidad principal de la **ATPasa de Na^+-K^+** es mantener los gradientes de concentración de Na^+ y de K^+ a través de la membrana celular, aunque la contribución electrógena directa sobre el potencial de membrana es pequeña.

6. **Los cambios en el potencial de membrana** se deben al flujo de iones hacia el interior o el exterior de la célula. Para que éste se produzca, la membrana celular debe ser permeable a dicho ion. La **despolarización** significa que el potencial de membrana se ha vuelto *menos negativo* y se produce cuando hay un movimiento neto de cargas positivas hacia el interior de la célula, lo que se denomina **corriente de entrada.** La **hiperpolarización** significa que el potencial de membrana se ha vuelto *más negativo* y se produce cuando hay movimiento neto de cargas positivas hacia el exterior de la célula, lo que se denomina **corriente de salida.**

7. Hay dos mecanismos básicos que pueden producir un cambio en el potencial de membrana. En uno de ellos hay un **cambio en el gradiente electroquímico para un ion permeable,** con cambios en el potencial de equilibrio para dicho ion. El ion permeable fluirá a continuación hacia el interior o el exterior de la célula, en un intento de restablecer el equilibrio electroquímico, y este flujo de corriente modificará el potencial de membrana. Por ejemplo, considérese el efecto que conlleva la disminución de la concentración de K^+ extracelular sobre el potencial de membrana en reposo de una célula miocárdica. El potencial de equilibrio del K^+, calculado mediante la ecuación de Nernst, se volverá más negativo, por lo que los iones K^+ fluirán hacia el exterior de la célula a favor del ahora mayor gradiente electroquímico, impulsando el potencial de membrana en reposo hacia un potencial de equilibrio del K^+ más negativo.

   El otro mecanismo comporta un **cambio en la conductancia a un ion**. Por ejemplo, la permeabilidad en reposo de las células ventriculares al Na^+ es bastante baja, y la contribución del Na^+ al potencial de membrana en reposo es mínima. Sin embargo, durante la fase de ascenso del potencial de acción ventricular, la conductancia del Na^+ aumenta de manera espectacular, el Na^+ fluye hacia el interior de la célula a favor de su gradiente electroquímico y el potencial de membrana es conducido brevemente hacia el potencial de equilibrio para el Na^+ (es decir, despolarizado).

8. El **potencial umbral** es la diferencia de potencial a la que se produce una corriente neta de entrada (es decir, la corriente hacia el interior supera a la corriente hacia el exterior). En el potencial umbral, la despolarización se autosustenta y da lugar a la fase de ascenso del potencial de acción.

Potenciales de acción de los ventrículos, las aurículas y el sistema de Purkinje

Las bases iónicas para los potenciales de acción en los ventrículos, las aurículas y el sistema de Purkinje son idénticas. El potencial de acción en dichos tejidos comparte las características siguientes (tabla 4-2):

- **Duración larga.** El potencial de acción es largo en cada uno de estos tejidos. Su duración varía entre los 150 ms en las aurículas, los 250 ms en los ventrículos y los 300 ms en las fibras de Purkinje. Estas duraciones

Tabla 4-2 Comparación de los potenciales de acción en los tejidos cardíacos

Tejido cardíaco	Duración del potencial de acción (ms)	Fase ascendente	Meseta	Despolarización de la fase 4
Nodo sinoauricular	150	Corriente de entrada de Ca^{2+} Canales de Ca^{2+}	Ninguna	Corriente de entrada de Na^+ (I_f) Marcapasos normal
Aurícula	150	Corriente de entrada de Na^+	Corriente de entrada de Ca^{2+} (corriente de entrada lenta) Canales de Ca^{2+} de tipo L	Ninguna
Ventrículo	250	Corriente de entrada de Na^+	Corriente de entrada de Ca^{2+} (corriente de entrada lenta) Canales de Ca^{2+} de tipo L	Ninguna
Fibras de Purkinje	300	Corriente de entrada de Na^+	Corriente de entrada de Ca^{2+} (corriente de entrada lenta) Canales de Ca^{2+} de tipo L	Marcapasos latente

pueden compararse con la duración sumamente breve del potencial de acción en el nervio y en el músculo esquelético (1-2 ms). Recuérdese que la duración del potencial de acción determina también la duración de los períodos refractarios: cuanto más largo sea el potencial de acción, mayor tiempo será refractaria la célula a su activación por otro potencial de acción. De este modo, las células auriculares, ventriculares y de Purkinje tienen **períodos refractarios largos** comparados con otros tejidos excitables.

- **Potencial de membrana en reposo estable.** Las células de las aurículas, los ventrículos y el sistema de Purkinje muestran un potencial de membrana en reposo estable o constante (las fibras del nodo AV y del sistema de Purkinje *pueden* desarrollar potenciales de membrana en reposo inestables y, en condiciones especiales, pasan a formar parte del marcapasos cardíaco, como se comenta en la sección sobre los marcapasos latentes).
- **Meseta.** El potencial de acción en las células de las aurículas, los ventrículos y el sistema de Purkinje se caracteriza por una meseta. La meseta consiste en un período mantenido de despolarización que es responsable de la larga duración del potencial de acción y, en consecuencia, de los prolongados períodos refractarios.

La figura 4-12A y B representa el potencial de acción en una fibra muscular ventricular y en una fibra muscular auricular. Un potencial de acción en una fibra de Purkinje (no se muestra) tendría un aspecto similar al de la fibra ventricular, pero su duración sería ligeramente mayor. A continuación, se describen las **fases del potencial de acción** y en la figura 4-12A y B se muestran sus correspondientes fases numeradas. En la figura 4-13 se representa también el potencial de acción ventricular para mostrar las corrientes iónicas responsables de cada fase. Parte de esta información se resume también en la tabla 4-2.

1. **Fase 0, ascendente.** En las fibras ventriculares, auriculares y de Purkinje, el potencial de acción comienza con una fase de **despolarización rápida** denominada ascendente. Al igual que en el nervio y en el músculo esquelético, la fase ascendente se debe al aumento transitorio en la conductancia al Na$^+$ (g_{Na}) producido por la apertura de las puertas de activación de los canales de Na$^+$ inducida por la despolarización. Cuando aumenta la g_{Na}, hay una **corriente de entrada Na$^+$** (flujo de Na$^+$ hacia el interior celular) o I_{Na}, que impulsa el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio para el Na$^+$, aproximadamente +65 mV. El potencial de membrana no alcanza por completo el potencial de equilibrio del Na$^+$ ya que, al igual que sucede en el nervio, las puertas de inactivación de los canales de sodio se cierran en respuesta a la despolarización (aunque más lentamente de lo que se abren las puertas de activación). De este modo, los canales de Na$^+$ se abren brevemente y a continuación se cierran. En el punto álgido de la fase ascendente, el potencial de membrana está despolarizado hasta un valor aproximado de +20 mV.

   La **velocidad de ascenso de la fase ascendente** se denomina **dV/dT.** La dV/dT es la tasa de cambio del potencial de membrana en función del tiempo y sus unidades son voltios por segundo (V/s). La dV/dT varía en función del valor del **potencial de membrana en reposo.** Esta dependencia se denomina **relación de reactividad.** Así, la dV/dT es máxima (la tasa de ascenso de la fase ascendente es la más rápida) cuando el potencial de membrana en reposo es más negativo o hiperpolarizado (p. ej., –90 mV) y la dV/dT es más baja (la tasa de elevación de la fase ascendente es más lenta) cuando el potencial de membrana es menos negativo o despolarizado (p. ej., –60 mV). Esta correlación se basa en la relación entre el potencial de membrana y la posición de las puertas de inactivación en el canal de Na$^+$ (v. cap. 1). Cuando el potencial de membrana está relativamente hiperpolarizado (p. ej., –90 mV), las puertas de inactivación dependientes del voltaje están abiertas, de modo que muchos canales de Na$^+$ están disponibles para la fase de ascenso. Cuando el potencial de membrana está relativamente despolarizado (p. ej., –60 mV), las puertas de inactivación en los canales del Na$^+$ tienden a estar cerradas, con lo que hay un menor número de canales del Na$^+$ disponibles

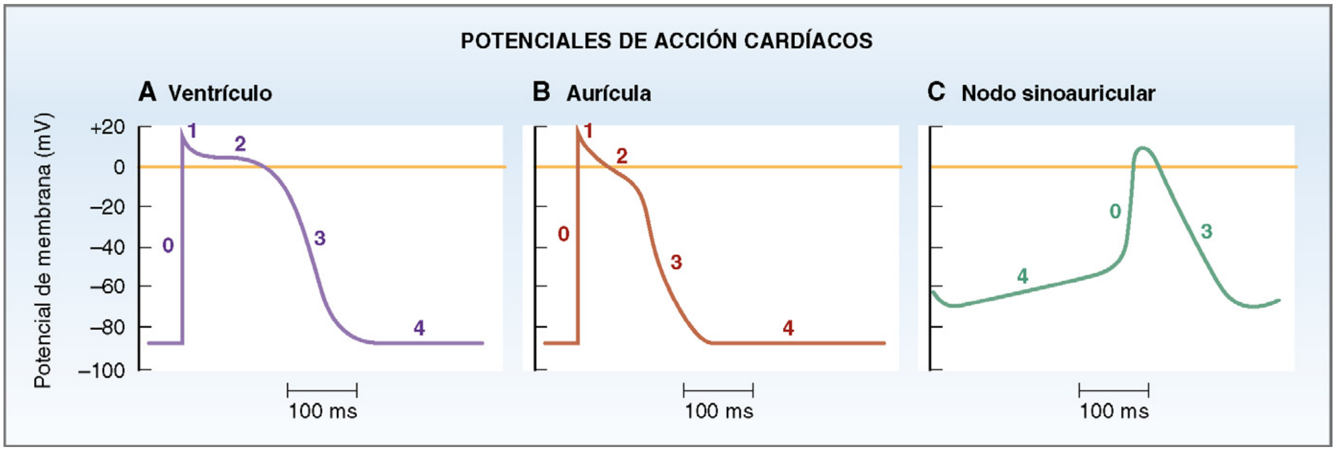
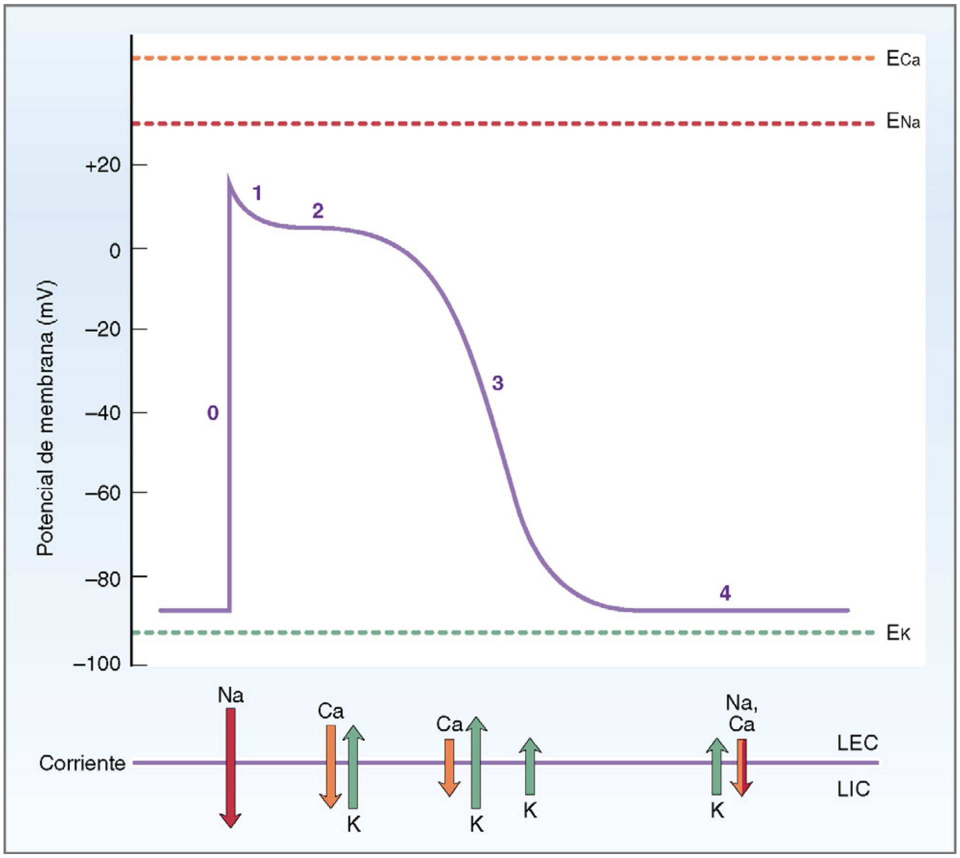


Figura 4-12 **Potenciales de acción cardíacos en el ventrículo, la aurícula y el nodo sinoauricular. A-C,** Los números se corresponden con las fases de los potenciales de acción.

Figura 4-13 Corrientes responsables del potencial de acción ventricular. La longitud de las *flechas* muestra el tamaño relativo de cada corriente iónica. E, potencial de equilibrio; LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular.



para abrirse durante la fase de ascenso. El cociente dV/dT se correlaciona también con la **magnitud de la corriente de entrada** (es decir, la magnitud de la corriente de Na^+ en las fibras ventriculares, auriculares y de Purkinje).

2. **Fase 1, repolarización inicial.** La fase 1 en las fibras ventriculares, auriculares y de Purkinje constituye un período de repolarización breve que sigue inmediatamente a la fase de ascenso. Recuérdese que para que se produzca la repolarización, debe haber una **corriente de salida neta.** Hay dos explicaciones posibles para que se produzca una corriente de salida neta durante la fase 1. En primer lugar, las puertas de inactivación en los canales del Na^+ se cierran en respuesta a la despolarización. Cuando estas puertas se cierran, la g_{Na} disminuye y cesa la corriente de entrada de Na^+ (causada por la fase de ascenso). En segundo lugar, hay una corriente de salida de K^+ provocada por una fuerza impulsora de gran magnitud para los iones K^+: en el punto álgido de la fase de ascenso, *tanto* las fuerzas impulsoras químicas como las eléctricas favorecen la *salida* del K^+ desde el interior de la célula (la concentración intracelular de K^+ es mayor que la concentración extracelular, y el interior de la célula es positivo eléctricamente). Como la conductancia del K^+ (g_K) es elevada, el potasio fluye hacia el exterior de la célula a favor de este gradiente electroquímico acusado.
3. **Fase 2, meseta.** Durante la meseta hay un período largo (150-200 ms) en el que hay un **potencial de membrana despolarizado, relativamente estable,** sobre todo en las fibras ventriculares y de Purkinje. (En las fibras auriculares, la meseta es más breve que en las fibras ventriculares.) Recuérdese que, para que el potencial de membrana sea estable, las corrientes de entrada y de salida deben ser iguales, de modo que no haya un flujo de corriente neta a través de la membrana.

   ¿Cómo se alcanza este equilibrio de corrientes de entrada y de salida durante la fase de meseta? Se produce un aumento en la conductancia del Ca^{2+} (g_{Ca}), con lo cual se produce una **corriente de entrada de Ca^{2+}** que también se denomina **corriente de entrada lenta,** reflejando la cinética más lenta de estos canales (comparados con los canales de Na^+ rápidos de la fase de ascenso). Los canales de Ca^{2+} que se abren durante la fase de meseta son **canales de tipo L** («L» por *larga duración*) y son inhibidos por **antagonistas de los canales del Ca^{2+}** como nifedipino, diltiazem y verapamilo. Para equilibrar la corriente de entrada de Ca^{2+} hay una **corriente de salida de K^+,** impulsada por la fuerza impulsora electromagnética sobre los iones K^+ (como ya se describió en la fase 1). De este modo, durante la fase de meseta, la corriente de entrada de Ca^{2+} está equilibrada por la corriente de salida de K^+, de modo que la corriente neta es nula y el potencial de membrana permanece en un valor de despolarización estable. (V. la la fase 2 en la fig. 4-13, en la que se muestra la corriente de entrada de Ca^{2+} con la misma magnitud que la corriente de salida de K^+.)

La relevancia de la corriente de salida de Ca^{2+} se extiende más allá de sus efectos sobre el potencial de membrana. Esta entrada de Ca^{2+} durante la meseta del potencial de acción inicia la liberación de más Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares para el acoplamiento excitación-contracción. Este proceso de **liberación de Ca^{2+} inducido por el Ca^{2+}** se comenta en la sección de la contracción del músculo cardíaco.

4. **Fase 3, repolarización.** La repolarización comienza gradualmente al final de la fase 2, de manera que se produce una repolarización rápida hasta el potencial de membrana en reposo durante la fase 3. Recuérdese que la repolarización se produce cuando las corrientes de salida son mayores que las corrientes de entrada. Durante la fase 3, la repolarización se debe a una combinación de un descenso en la g_{Ca} (aumentada previamente durante la fase de meseta) y de un incremento en la g_K (hasta valores incluso más altos que en reposo). La reducción en la g_{Ca} da lugar a un descenso en la corriente de entrada de Ca^{2+}, mientras que el aumento en la g_K da lugar a un aumento en la corriente de salida de K^+ (I_K), de modo que el K^+ se desplaza de forma brusca a favor de su gradiente electroquímico (como el descrito para la fase 1). Al final de la fase 3 se reduce la corriente de salida de K^+, ya que la repolarización acerca el potencial de membrana hasta el potencial de equilibrio del K^+, disminuyendo de este modo la fuerza impulsora del K^+.

5. **Fase 4, potencial de membrana en reposo o diástole eléctrica.** Durante la fase 3 se repolariza por completo y regresa a su valor de reposo (aproximadamente −85 mV). Durante la fase 4, vuelve a ser estable, de modo que se igualan las corrientes de entrada y de salida. El potencial de membrana en reposo se acerca al potencial de equilibrio del K^+, aunque sin alcanzarlo por completo, reflejando la elevada conductancia en reposo para el K^+. Los canales de K^+ y la corriente de K^+ resultante (responsables de la fase 4) son diferentes de las responsables de la repolarización en la fase 3. En la fase 4, la conductancia al K^+ se denomina g_{K1} y en consecuencia, la corriente de K^+ se denomina I_{K1}.

   El potencial de membrana estable en la fase 4 significa que las corrientes de entrada y de salida son iguales. La elevada conductancia al K^+ produce una corriente de salida de K^+ (I_{K1}), que se acaba de comentar. La corriente de entrada que equilibra esta corriente de salida es llevada a cabo por el Na^+ y el Ca^{2+} (v. fig. 4-13), aunque las conductancias para el Na^+ y el Ca^{2+} son bajas en reposo. La cuestión es: *¿cómo puede la suma de las corrientes de entrada de Na^+ y Ca^{2+} ser de la misma magnitud que la corriente de salida de K^+, dado que g_{Na} y g_{Ca} son muy bajas y g_{K1} es muy alta?* La respuesta radica en el hecho de que, para cada ion, corriente = conductancia × fuerza impulsora. Aunque la g_{K1} es muy alta, la fuerza impulsora para el K^+ es baja, ya que el potencial de membrana en reposo está cerca del potencial de equilibrio para el K^+; así, la corriente de salida del K^+ es relativamente pequeña. Por otra parte, la g_{Na} y la g_{Ca} son bajas, pero las fuerzas impulsoras para el Na^+ y el Ca^{2+} son altas, porque el potencial de membrana en reposo está muy alejado de los potenciales de equilibrio para el Na^+ y el Ca^{2+}; así, la suma de las corrientes de entrada del Na^+ y el Ca^{2+} es igual a la corriente de salida del K^+.

Potenciales de acción en el nodo sinoauricular

El nodo SA constituye el marcapasos normal del corazón. La configuración y la base iónica para su potencial de acción difieren en varios aspectos importantes del de las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje (v. fig. 4-12C). Los rasgos del potencial de acción del nodo SA son diferentes de los de las aurículas, los ventrículos y las fibras de Purkinje: (1) El nodo SA presenta **automatismo,** es decir, es capaz de generar espontáneamente potenciales de acción sin una aferencia nerviosa. (2) Posee un **potencial de membrana en reposo inestable,** a diferencia de las células auriculares, ventriculares y de Purkinje. (3) ***Carece*** de una **meseta mantenida.**

A continuación se describen las fases del potencial de acción del nodo SA, que tienen su numeración correspondiente en la figura 4-12C.

1. **Fase 0, ascendente.** La fase 0 (como en el resto de las células cardíacas) es la fase de ascenso del potencial de acción. Obsérvese que el ascenso no es tan rápido ni tan pronunciado como en el resto de tejidos cardíacos. La base iónica para el ascenso en el nodo SA también es diferente. En el resto de células miocárdicas, el ascenso es el resultado de un incremento de la g_{Na} y de una corriente de entrada de Na^+. En las células del nodo SA, el ascenso resulta de un **incremento en la g_{Ca} y de una corriente de entrada de Ca^{2+}.** Esta corriente de entrada de Ca^{2+} se lleva a cabo predominantemente en los **canales de Ca^{2+} de tipo T** («T» por *transitorio,* a diferencia de los canales de tipo L responsables de la fase de meseta en las células ventriculares). Los canales de tipo T *no son inhibidos* por los antagonistas de los canales del Ca^{2+} de tipo L como verapamilo.

2. **No hay fases 1 y 2.**

3. **Fase 3, repolarización.** Al igual que en otros tejidos miocárdicos, la repolarización en el nodo SA se debe a un incremento en la g_K. Como las fuerzas impulsoras electroquímicas sobre el K^+ son grandes (tanto las fuerzas impulsoras químicas como las eléctricas favorecen que el K^+ abandone la célula), hay una corriente de salida de K^+ que repolariza el potencial de membrana.

4. **Fase 4, despolarización espontánea o potencial marcapasos.** La fase 4 es la porción más larga del potencial de acción del nodo SA. Esta fase es la responsable del **automatismo** de las células nodales SA (capacidad para generar espontáneamente potenciales de acción sin una aferencia nerviosa). Durante la fase 4, el valor más negativo del potencial de membrana (denominado **potencial diastólico máximo**) es de aproximadamente −65 mV,

pero el potencial de membrana no se mantiene en dicho valor. En lugar de esto, se produce una despolarización lenta secundaria a la apertura de los canales de Na^+ y a la **corriente de entrada de Na^+** denominada **I_f.** La «f» del inglés *funny (raro, curioso)* denota que esta corriente de Na^+ difiere de la corriente de Na^+ rápida responsable de la fase ascendente en las células ventriculares. I_f *se activa por la repolarización desde el potencial de acción precedente,* asegurando de este modo que cada potencial de acción en el nodo SA será seguido de otro potencial de acción. Una vez que la I_f y la despolarización lenta llevan el potencial de membrana hasta el umbral, los canales de Ca^{2+} de tipo T se abren para la fase de ascenso.

La velocidad de la despolarización de la fase 4 determina la frecuencia cardíaca. Si aumenta la velocidad de la despolarización de la fase 4, se alcanza el umbral con mayor rapidez, de modo que el nodo SA disparará más potenciales de acción por unidad de tiempo y aumentará la frecuencia cardíaca. Por el contrario, si disminuye la velocidad de la despolarización de la fase 4, el umbral se alcanza más lentamente, el nodo SA disparará menos potenciales de acción por unidad de tiempo y la frecuencia cardíaca disminuirá. Los efectos del sistema nervioso autónomo sobre la frecuencia cardíaca están basados en estos cambios en la velocidad de la despolarización de la fase 4 y se comentan más adelante en este capítulo.

Marcapasos latentes

Las células en el nodo SA no son las únicas células miocárdicas con automatismo intrínseco; otras células, denominadas **marcapasos latentes,** también tienen la capacidad para una despolarización espontánea de la fase 4. Entre los marcapasos latentes están determinadas células en el **nodo AV, el haz de His y las fibras de Purkinje.** Aunque cada una de estas células posee el potencial de mostrar automatismo, normalmente éste no se expresa.

La norma es que *el marcapasos con el ritmo de despolarización de la fase 4 más rápido es el que controla la frecuencia cardíaca*. Normalmente, el nodo SA es el que posee el ritmo de despolarización de la fase 4 más rápido, y por tanto es el que establece la frecuencia cardíaca (tabla 4-3). Recuérdese también que, de todas las células miocárdicas, las células del nodo SA son las que tienen una duración del potencial de acción más breve (es decir, los períodos refractarios más breves). Por ello, las células del nodo SA se recuperan más rápido y están listas para disparar otro potencial de acción antes que el resto de células estén listas.

Tabla 4-3 Frecuencia de descarga del nodo sinoauricular y de los marcapasos latentes en el corazón

Localización	Frecuencia de descarga intrínseca (impulsos/min)
Nodo sinoauricular	70-80
Nodo auriculoventricular	40-60
Haz de His	40
Fibras de Purkinje	15-20

Cuando el nodo SA dirige la frecuencia cardíaca, se suprimen los marcapasos latentes en un fenómeno denominado **supresión por sobreestimulación,** que se explica del modo siguiente: el nodo SA es el que posee el ritmo de activación más rápido de la totalidad de los marcapasos potenciales, y los impulsos se distribuyen desde el nodo SA al resto de tejidos miocárdicos según la secuencia representada en la figura 4-11. Aunque algunos de estos tejidos pueden actuar de por sí como marcapasos potenciales (nodo AV, haz de His, fibras de Purkinje), siempre que la frecuencia de descarga esté determinada por el nodo SA, su propia capacidad de despolarización espontánea estará suprimida.

Los marcapasos latentes *solamente* tienen la oportunidad de conducir la frecuencia cardíaca si el nodo SA está suprimido o si la frecuencia de descarga intrínseca del marcapasos latente supera en velocidad a la del nodo SA. Dado que la frecuencia intrínseca de los marcapasos latentes es más lenta que la del nodo SA, el corazón latirá a una frecuencia más lenta si su ritmo se origina a partir de un marcapasos latente (v. tabla 4-3).

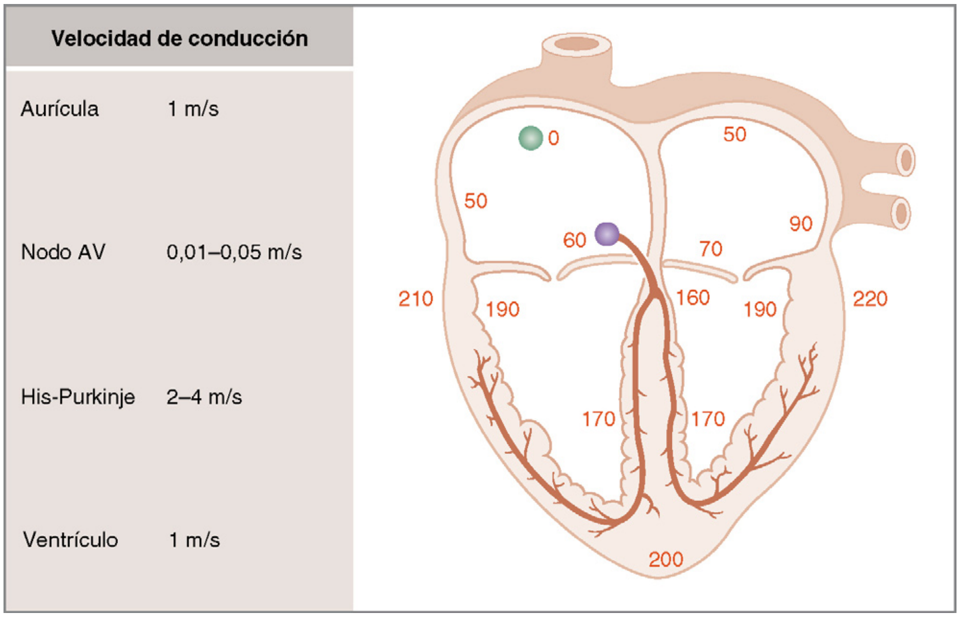
Hay varias situaciones en las que un marcapasos latente toma el mando y se convierte en *el* marcapasos del corazón, en cuyo caso se denomina **marcapasos ectópico** o **foco ectópico.** (1) Si disminuye el ritmo de activación del nodo SA (p. ej., debido a estimulación vagal) o si se detiene por completo (p. ej., porque se elimina, se destruye o se suprime mediante fármacos el nodo SA), uno de los focos latentes asumirá el papel de marcapasos del corazón. (2) Si la frecuencia de descarga intrínseca de uno de los marcapasos latentes adquiere más velocidad que la del nodo SA, aquél asumirá el papel de marcapasos. (3) Si la conducción de los potenciales de acción desde el nodo SA al resto del corazón se ve bloqueada por cualquier patología en las vías de conducción puede aparecer un marcapasos latente aparte del nodo SA.

VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN

Conducción del potencial de acción cardíaco

La **velocidad de conducción** en el corazón tiene el mismo significado que en el nervio y en las fibras musculares esqueléticas: es la velocidad a la cual se propagan los potenciales de acción dentro del tejido. La velocidad de conducción se mide en metros por segundo (m/s). No es la misma en todos los tejidos miocárdicos: es más lenta en el nodo AV (0,01-0,05 m/s) y más rápida en las fibras de Purkinje (2-4 m/s), como se muestra en la figura 4-14.

La velocidad de conducción determina cuánto tiempo tardará el potencial de acción en propagarse hasta puntos diferentes en el miocardio. Estos tiempos (en ms) están superpuestos en el esquema de la figura 4-14. El potencial de acción se origina en el nodo SA en lo que se denomina tiempo cero. A continuación tarda unos 220 ms para propagarse a través de las aurículas, el nodo AV y el sistema de His-Purkinje hasta los puntos más alejados en los ventrículos.



Velocidad de conducción	
Aurícula	1 m/s
Nodo AV	0,01–0,05 m/s
His-Purkinje	2–4 m/s
Ventrículo	1 m/s

Figura 4-14 Cronología de la activación del miocardio. Los números superpuestos sobre el miocardio indican el tiempo acumulado, en milisegundos (ms), desde el inicio del potencial de acción en el nodo sinoauricular.

La conducción a través del nodo AV (denominado **retraso AV**) exige, al menos, la mitad del tiempo de conducción total a través del miocardio. El motivo para el retraso AV es que, de todos los tejidos miocárdicos, la velocidad de conducción en el nodo AV es la más lenta (0,01-0,05 m/s), con lo que el tiempo de conducción es el más largo (100 ms).

Las diferencias en la velocidad de conducción entre los tejidos cardíacos tienen implicaciones para sus funciones fisiológicas. Por ejemplo, la velocidad de conducción sumamente lenta del nodo AV garantiza que los ventrículos no se activen demasiado pronto (es decir, antes de que tengan tiempo de llenarse de sangre procedente de las aurículas). Por otra parte, la velocidad de conducción muy rápida en las fibras de Purkinje asegura que los ventrículos puedan activarse con rapidez en una secuencia homogénea para que la eyección de la sangre sea eficiente.

Mecanismo de propagación del potencial de acción cardíaco

Al igual que ocurre en el nervio y en las fibras musculares esqueléticas, la base fisiológica para la conducción de los potenciales de acción cardíacos es la propagación de **corrientes locales** (v. cap. 1). Los potenciales de acción en un foco generan corrientes locales en focos adyacentes; estos focos adyacentes se despolarizan hasta el umbral como consecuencia de este flujo de corriente local y disparan potenciales de acción por sí mismos. Este flujo de corriente local es el resultado de la corriente de entrada de la fase ascendente del potencial de acción. Recuérdese que, en las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje, esta corriente de entrada de la fase ascendente del potencial de acción se debe a la entrada de Na^+, mientras que en el nodo SA, esta corriente de entrada de la fase ascendente la lleva a cabo el Ca^{2+}.

La velocidad de conducción depende de la **magnitud de la corriente de entrada** durante la fase de ascenso del potencial de acción. Cuanto mayor sea la corriente de entrada, más rápida será la propagación de las corrientes locales hasta los focos adyacentes y su despolarización hasta los valores de umbral. La velocidad de conducción se relaciona también con el cociente **dV/dT,** es decir, con la velocidad de ascenso del potencial de acción, ya que este cociente *también* guarda relación con la magnitud de la corriente de entrada, como ya se ha comentado.

La propagación del potencial de acción depende no sólo de la corriente de entrada de la fase ascendente para establecer las corrientes locales, sino también de las **propiedades conductoras** de las fibras miocárdicas. Recuérdese que estas propiedades conductoras están determinadas por la resistencia de la membrana celular (R_m) y por la resistencia interna (R_i). Por ejemplo, en el tejido miocárdico, R_i es particularmente baja debido a las conexiones de baja resistencia entre las células denominadas **uniones comunicantes.** Así pues, el tejido miocárdico está especialmente bien configurado para una conducción rápida.

Un aspecto que puede resultar confuso es que la velocidad de conducción *no* depende de la duración del potencial de acción. No obstante, recuérdese que la duración del potencial de acción es simplemente el tiempo que tarda un foco concreto en ir desde la despolarización a la repolarización completa (p. ej., la duración del potencial de acción en una célula ventricular es de 250 ms). La duración del potencial de acción no tiene ninguna implicación sobre cuánto tarda dicho potencial de acción en propagarse a los focos vecinos.

EXCITABILIDAD Y PERÍODOS REFRACTARIOS

La **excitabilidad** es la capacidad de las células miocárdicas para generar potenciales de acción en respuesta a una corriente de despolarización interna. En sentido estricto, la excitabilidad es la cantidad de corriente interna necesaria para llevar una célula miocárdica hasta su potencial umbral. La excitabilidad de las células miocárdicas varía a lo largo del potencial de acción y estos cambios en la excitabilidad se reflejan también en los períodos refractarios.

La base fisiológica para los **períodos refractarios** en las células miocárdicas es similar a la de las células nerviosas. Recuérdese del capítulo 1 que las puertas de activación en los canales del Na^+ se *abren* cuando se despolariza el potencial de membrana hasta el umbral, permitiendo un flujo rápido de Na^+ hacia el interior de la célula, lo que provoca una despolarización adicional hacia el potencial de equilibrio del Na^+. Esta despolarización rápida es la fase ascendente del potencial de acción. Sin embargo, las puertas de inactivación en los canales de Na^+ se *cierran* también con la despolarización (aunque con más lentitud que la velocidad a la que se abren las compuertas de activación). Por tanto, durante las fases del potencial de acción en las que el potencial de membrana está despolarizado, un porcentaje de los canales de Na^+ estará cerrado porque las compuertas de inactivación están cerradas. Cuando los canales de Na^+ están cerrados, la corriente despolarizante de entrada no puede fluir a través de ellos y puede que no se produzca la fase ascendente. Sin esta fase ascendente no puede producirse un potencial de acción normal y la célula es *refractaria*. Una vez que se produce la repolarización, se abren las puertas de inactivación en los canales del Na^+ y la célula vuelve a ser excitable.

La figura 4-15 es un diagrama ya conocido que representa un potencial de acción en un músculo ventricular, superponiéndose sobre él los períodos refractarios. Los períodos refractarios siguientes reflejan las diferencias de excitabilidad a lo largo de la duración del potencial de acción:

- **Período refractario absoluto.** Durante la mayor parte del potencial de acción, la célula ventricular es completamente refractaria a la activación de otro potencial de acción. No importa cuál sea la magnitud del estímulo (es decir, la corriente de entrada) que debiera aplicarse, ya que la célula es incapaz de generar un segundo potencial de acción durante el período refractario absoluto (PRA), pues la mayoría de los canales de Na^+ están cerrados. El período refractario absoluto abarca la fase de ascenso, toda la fase de meseta y parte de la fase de repolarización. Este período concluye cuando la célula se ha repolarizado hasta un valor aproximado de –50 mV.
- **Período refractario efectivo.** El período refractario efectivo (PRE) comprende al período refractario absoluto y dura algo más que éste. Al final del período refractario efectivo, los canales de Na^+ comienzan a recuperarse (es decir, vuelven a estar disponibles para conducir una corriente de entrada). Esta distinción entre períodos refractarios absoluto y efectivo se debe a que *absoluto* implica que *absolutamente* ningún estímulo es lo suficientemente grande como para generar otro potencial de acción; *efectivo* significa que no puede generarse un potencial de acción *propagado* (es decir, que no hay suficiente corriente de entrada para conducir el estímulo a la célula vecina).
- **Período refractario relativo.** El período refractario relativo (PRR) comienza al final del período refractario absoluto y continúa hasta que la membrana celular se ha repolarizado casi por completo. Durante este período se han recuperado aún más canales de Na^+ y es posible generar un segundo potencial de acción, aunque *se necesita un estímulo mayor de lo normal*. Si se genera un segundo potencial de acción durante el período refractario relativo, su configuración será anormal y su fase de meseta estará acortada.
- **Período supranormal.** El período supranormal (PSN) sigue al período refractario relativo. Comienza cuando el potencial de membrana alcanza los –70 mV y continúa hasta que la membrana está completamente repolarizada de vuelta a los –85 mV. Como sugiere su nombre, durante este período la célula es *más excitable de lo normal*. En otras palabras, se necesita menos corriente

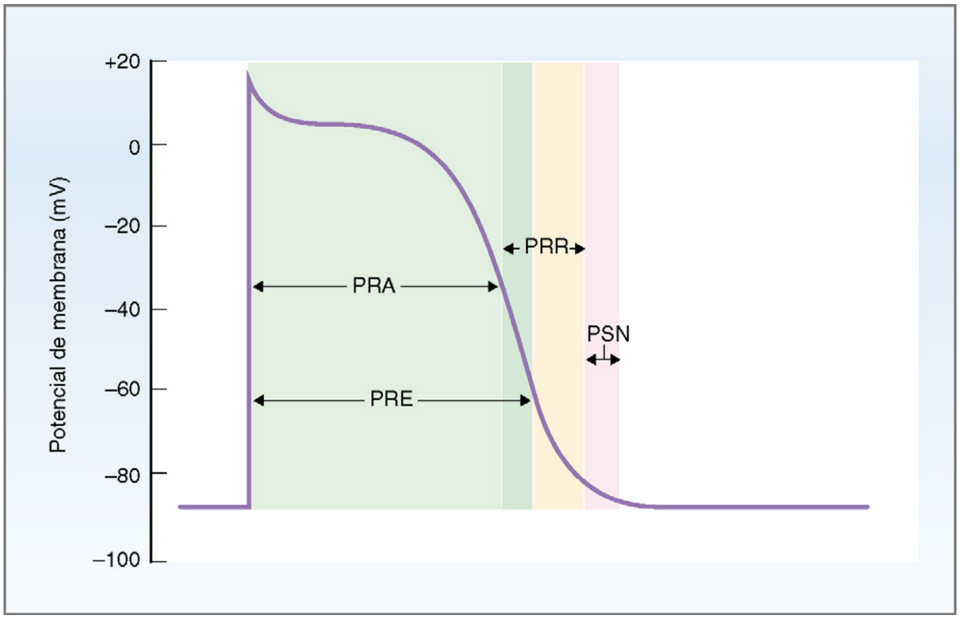


Figura 4-15 Períodos refractarios del potencial de acción ventricular. El período refractario eficaz (PRE) abarca al período refractario absoluto (PRA) y a la primera mitad del período refractario relativo (PRR). El PRR comienza cuando finaliza el período refractario absoluto y abarca a la porción final del período refractario efectivo El período supranormal (PSN) comienza cuando finaliza el período refractario relativo.

de entrada para despolarizar la célula hasta el potencial umbral. La explicación fisiológica de esta mayor excitabilidad es que los canales de Na^+ se han recuperado (es decir, las compuertas de inactivación están abiertas de nuevo) y como el potencial de membrana está más cerca del umbral que en reposo, es más sencillo disparar un potencial de acción que cuando la membrana celular está en el potencial de reposo.

EFECTOS AUTÓNOMOS SOBRE EL CORAZÓN Y LOS VASOS SANGUÍNEOS

En la tabla 4-4 se resumen los efectos del sistema nervioso autónomo sobre el corazón y los vasos sanguíneos. Para comodidad del lector, en una tabla se resumen los efectos autónomos sobre la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción, la contractilidad miocárdica y el músculo liso vascular. Los efectos sobre la electrofisiología cardíaca (es decir, frecuencia cardíaca y velocidad de conducción) se comentan en esta sección, mientras que el resto de efectos autónomos se comentan en secciones posteriores.

Efectos autónomos sobre la frecuencia cardíaca

Los efectos del sistema nervioso autónomo sobre la frecuencia cardíaca se denominan **efectos cronotrópicos.** Los efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático sobre la frecuencia cardíaca se resumen en la tabla 4-4 y se representan en la figura 4-16. En pocas palabras, la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación parasimpática la reduce.

La figura 4-16A muestra el patrón de activación normal del nodo SA. Recuérdese que la despolarización de la fase 4 se produce por la apertura de los canales de Na^+, lo que conduce a una corriente de entrada de Na^+ de despolarización lenta denominada I_f. Una vez que el potencial de membrana se ha despolarizado hasta el potencial umbral se inicia el potencial de acción.

- Los **efectos cronotrópicos positivos** consisten en un aumento de la frecuencia cardíaca. El ejemplo más importante es el de la estimulación **del sistema nervioso simpático,** como se muestra en la figura 4-16B. La noradrenalina se libera desde las fibras nerviosas simpáticas y activa los receptores β_1 en el nodo SA. Estos **receptores β_1** están acoplados a la adenililciclasa a través de la proteína Gs (v. también cap. 2). La activación de los receptores β_1 en el nodo SA produce un **incremento en la I_f,** que aumenta la velocidad de la despolarización de la fase 4, que significa que el nodo SA se despolariza hasta el potencial umbral con más frecuencia y en consecuencia, activa más potenciales de acción por unidad de tiempo (esto es, aumenta la frecuencia cardíaca).

- Los **efectos cronotrópicos negativos** consisten en una disminución de la frecuencia cardíaca. El ejemplo más importante es el de la estimulación del **sistema nervioso parasimpático,** representado en la figura 4-16C. La acetilcolina (ACh), liberada desde las fibras nerviosas parasimpáticas, activa los receptores **muscarínicos (M_2)** en el nodo SA. La activación de los receptores muscarínicos en el nodo SA tiene dos efectos que se combinan para producir un descenso en la frecuencia cardíaca. En primer lugar, estos receptores muscarínicos están unidos a un tipo de **proteína G_i** denominada **G_K,** que inhibe a la adenililciclasa y produce un **descenso en la I_f.** El descenso en la I_f disminuye la velocidad de la despolarización de la fase 4. En segundo lugar, la G_k incrementa *directamente* la conductancia de un canal de K^+ denominado **K^+-ACh** y aumenta una corriente de salida de K^+ (similar a I_{K1}) denominada **$I_{K\text{-}ACh}$.** La potenciación de esta corriente de salida de K^+ hiperpolariza el potencial diastólico máximo, de modo que las células del nodo SA están alejadas del potencial umbral. En suma, el sistema nervioso parasimpático

Tabla 4-4 Efectos del sistema nervioso autónomo sobre el corazón y los vasos sanguíneos

	Simpático			**Parasimpático**		
	Acción	*Receptor*	*Mecanismo*	*Acción*	*Receptor*	*Mecanismo*
Frecuencia cardíaca	↑	β_1	↑ I_f	↓	M_2	↓ I_f ↑ $I_{K\text{-}Ach}$
Velocidad de conducción	↑	β_1	↑ I_{Ca}	↓	M_2	↓ I_{Ca} ↑ $I_{K\text{-}Ach}$
Contractilidad	↑	β_1	↑ I_{Ca} Fosforilación del fosfolamban	↓ (sólo aurículas)	M_2	↓ I_{Ca} ↑ $I_{K\text{-}Ach}$
Músculo liso vascular (piel, renal y esplácnico)	Constricción	α_1	—	Dilatación (libera FRDE)	M_3	—
Músculo liso vascular (músculo esquelético)	Dilatación Constricción	β_2 α_1	— —	Dilatación (libera FRDE)	M_3	—

AV, auriculoventricular; FRDE, factor relajante derivado del endotelio; M, muscarínico.

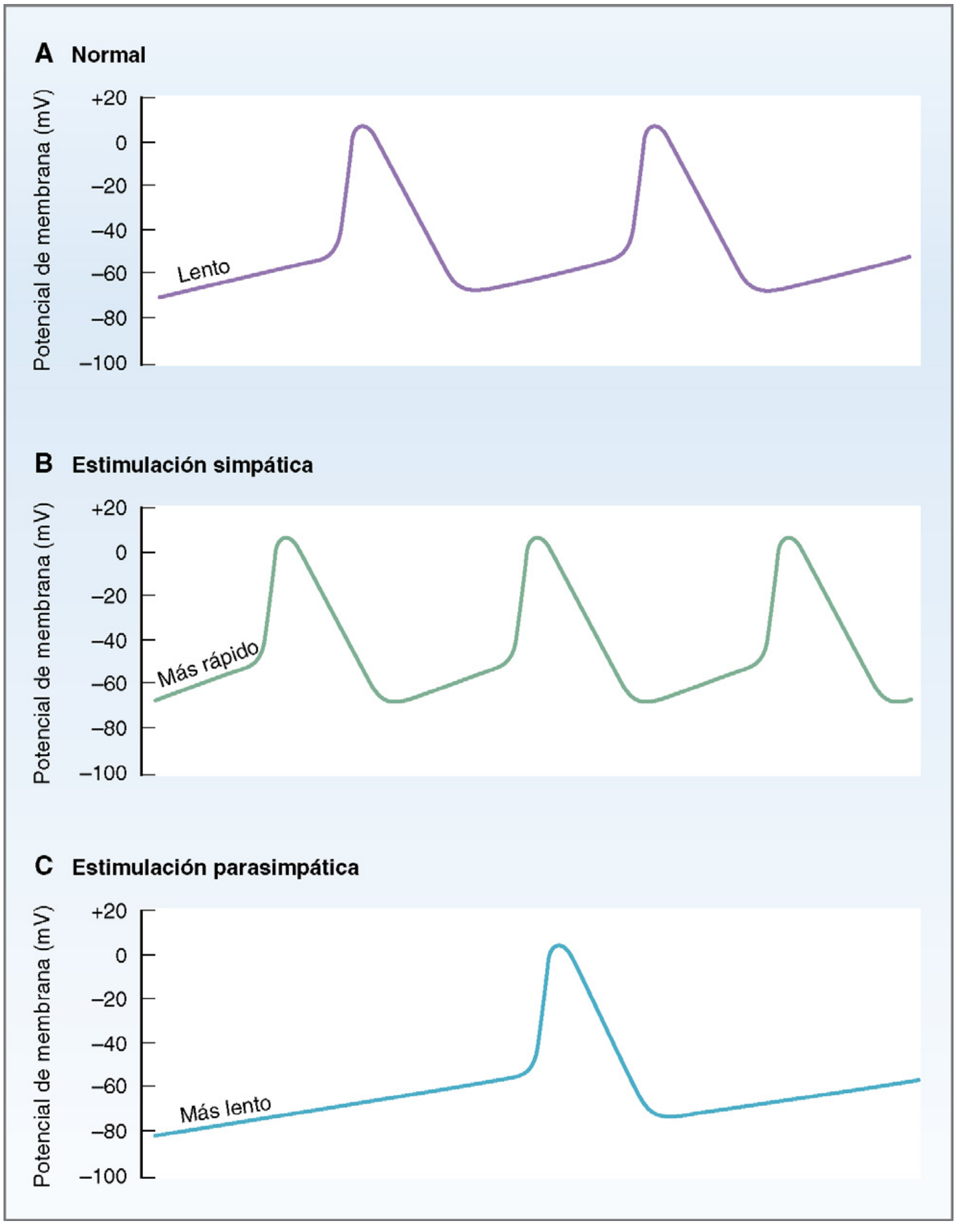


Figura 4-16 Efecto de la estimulación simpática y parasimpática sobre el potencial de acción del nodo SA. A, Patrón de descarga normal del nodo SA. **B,** La estimulación simpática aumenta la frecuencia de despolarización de la fase 4 y aumenta la frecuencia de los potenciales de acción. **C,** La estimulación parasimpática disminuye la frecuencia de despolarización de la fase 4 e hiperpolariza el potencial diastólico máximo para disminuir la frecuencia de los potenciales de acción.

disminuye la frecuencia cardíaca a través de dos efectos principales en el nodo SA: (1) ralentizando la velocidad de la despolarización de la fase 4, y (2) hiperpolarizando el potencial diastólico máximo, de modo que se necesita más corriente de entrada para alcanzar el potencial umbral. Como resultado, el nodo SA se despolariza hasta el umbral con menos frecuencia y activa un menor número de potenciales de acción por unidad de tiempo (es decir, disminución de la frecuencia cardíaca) (cuadro 4-1).

Efectos autónomos sobre la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular

Los efectos del sistema nervioso autónomo sobre la velocidad de conducción se denominan **efectos dromotrópicos.** Los incrementos en la velocidad de conducción se denominan efectos dromotrópicos positivos, mientras que los decrementos en la velocidad de conducción se denominan efectos dromotrópicos negativos. Las consecuencias fisiológicas más importantes del sistema nervioso autónomo sobre la velocidad de conducción son las que tienen lugar en el nodo AV, las cuales modifican la velocidad a la que se conducen los potenciales de acción desde las aurículas a los ventrículos. En relación al mecanismo de estos efectos autónomos, recuérdese que la velocidad de conducción se correlaciona con la magnitud de la corriente de entrada de la fase ascendente del potencial de acción y con la velocidad de la fase ascendente, es decir, con el cociente dV/dT.

La estimulación del **sistema nervioso simpático** da lugar a un **incremento en la velocidad de conducción** a través del nodo AV (efecto dromotrópico positivo), que aumenta la velocidad a la que se conducen los potenciales de acción desde las aurículas a los ventrículos. El mecanismo del efecto simpático es un aumento en la I_{Ca}, que es

CUADRO 4-1 Fisiología clínica: bradicardia sinual

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 72 años con hipertensión está siendo tratada con propranolol, un bloqueante β-adrenérgico. Ha sufrido varios episodios de mareos y síncope (desmayos). El ECG muestra bradicardia sinusal: ondas P normales y regulares seguidas de complejos QRS normales; sin embargo, la frecuencia de las ondas P se ha reducido hasta 45 lat/min. El médico va disminuyendo la dosis del fármaco hasta que finalmente lo interrumpe, cambiando la medicación de la paciente a una clase diferente de antihipertensivo. Después de interrumpir el tratamiento con propranolol, un nuevo ECG muestra un ritmo sinusal normal con una frecuencia de ondas P de 80 lat/min.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La frecuencia cardíaca está determinada por la frecuencia de las ondas P. Durante el tratamiento con propranolol, su frecuencia cardíaca era sólo de 45 lat/min. La presencia de ondas P en el ECG indica que el corazón está siendo activado en el nodo SA, es decir, en el marcapasos normal. Sin embargo, la frecuencia de la despolarización del nodo SA es mucho menor de lo normal, ya que la paciente está siendo tratada con propranolol, un bloqueante β-adrenérgico. Recuerde que los agonistas β-adrenérgicos *aumentan* la frecuencia de despolarización de la fase 4 y disminuyen la frecuencia con la que las células del nodo SA disparan los potenciales de acción.

TRATAMIENTO. La bradicardia sinusal de la mujer era un efecto secundario del tratamiento con propranolol. Al interrumpirlo, la frecuencia cardíaca recuperó la normalidad.

responsable de la fase de ascenso del potencial de acción en el nodo AV (al igual que sucede en el nodo SA). De este modo, un aumento en la I_{Ca} implica un incremento en la corriente de entrada y un aumento en la velocidad de conducción.

La estimulación del **sistema nervioso parasimpático** da lugar a la **disminución de la velocidad de conducción** a través del nodo AV (efecto dromotrópico negativo), el cual disminuye la velocidad a la que se conducen los potenciales de acción desde las aurículas a los ventrículos. El mecanismo del efecto parasimpático es una combinación de disminución de la I_{Ca} (disminución de la corriente de entrada) y un aumento de la $I_{K\text{-}ACh}$ (aumento de la corriente de salida de K^+, la cual reduce aún más la corriente de entrada neta). Si la velocidad de conducción a través del nodo AV se ralentiza lo suficiente (p. ej., por un aumento de la actividad parasimpática o por lesiones en el nodo AV), es posible que algunos potenciales de acción no sean conducidos en absoluto desde las aurículas a los ventrículos, produciéndose un **bloqueo cardíaco.** El grado de bloqueo cardíaco puede ser variable: en los casos más leves, simplemente se ralentiza la conducción de los potenciales de acción; en los más graves, es posible que no se conduzcan los potenciales de acción hasta los ventrículos.

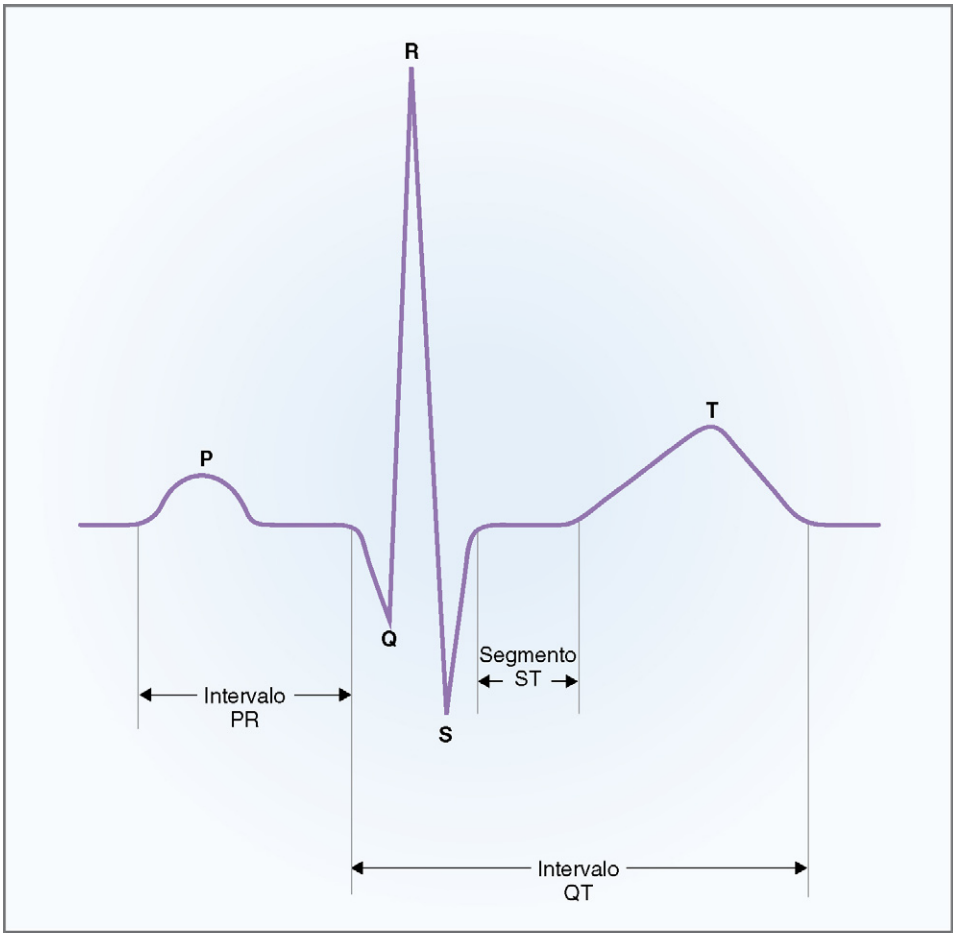
ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) es un cálculo de diferencias de potencial diminutas sobre la superficie del cuerpo que reflejan la actividad eléctrica del corazón. En pocas palabras, estas diferencias de potencial o voltajes pueden cuantificarse sobre la superficie del cuerpo gracias a la sincronización y a la secuencia de la despolarización y la repolarización del corazón. Recuérdese que todo el miocardio no se despolariza a la vez: las aurículas se despolarizan antes que los ventrículos; los ventrículos se despolarizan siguiendo una secuencia concreta; las aurículas se repolarizan mientras los ventrículos están despolarizándose, y los ventrículos se repolarizan siguiendo una secuencia concreta. Como resultado de la secuencia y la sincronización de la propagación de la despolarización y la repolarización en el miocardio, se establecen diferencias de potencial entre porciones distintas del corazón que pueden detectarse mediante electrodos colocados sobre la superficie corporal.

En la figura 4-17 se muestra la configuración de un ECG normal. La nomenclatura del ECG es la siguiente: las diferentes ondas representan la despolarización o la repolarización de porciones distintas del miocardio y se les asignan letras. También se nombran los intervalos y los segmentos entre las ondas. La diferencia entre intervalos y segmentos es que los intervalos abarcan a las ondas, mientras que los segmentos no. En el ECG se observan las ondas, los intervalos y los segmentos siguientes:

1. **Onda P.** La onda P representa la despolarización de las aurículas. La duración de la onda P guarda relación con el tiempo de conducción a través de las aurículas; por ejemplo, ésta se dispersará si disminuye la velocidad de conducción a través de las aurículas. La repolarización auricular no se aprecia en un ECG normal, ya que queda «enterrada» en el complejo QRS.
2. **Intervalo PR.** El intervalo PR es el tiempo que transcurre desde la despolarización inicial de las aurículas hasta la despolarización inicial de los ventrículos. Así, el intervalo PR abarca la onda P y el segmento PR, una porción isoeléctrica (plana) del ECG que se corresponde con la **conducción en el nodo AV.** Dado que el intervalo PR incluye el segmento PR, también guarda *relación con el tiempo de conducción a través del nodo AV*.
3. En condiciones normales, el intervalo PR es de 160 ms, que representa el tiempo acumulado desde la primera despolarización de las aurículas hasta la primera despolarización de los ventrículos (v. fig. 4-14). Los incrementos en la velocidad de conducción a través del nodo AV *reducen* el intervalo PR (p. ej., debido a la estimulación simpática), mientras que las disminuciones en la velocidad de conducción a través del

Figura 4-17 Electrocardiograma registrado desde la derivación II.



nodo AV *incrementan* el intervalo PR (p. ej., debido a estimulación parasimpática).

4. **Complejo QRS.** El complejo QRS consta de tres ondas: Q, R y S. En conjunto, estas ondas representan la despolarización de los ventrículos. Obsérvese que la duración total del complejo QRS es similar a la de la onda P. Este hecho puede parecer sorprendente, ya que el tamaño de los ventrículos es mucho mayor que el de las aurículas; sin embargo, los ventrículos se despolarizan con la misma rapidez que las aurículas, ya que la velocidad de conducción en el sistema de His-Purkinje es mucho más rápida que en el sistema de conducción de las aurículas.
5. **Onda T.** La onda T representa a la repolarización de los ventrículos.
6. **Intervalo QT.** El intervalo QT comprende el complejo QRS, el segmento ST y la onda T, y representa la primera despolarización ventricular hasta la última repolarización ventricular. El segmento ST es una porción isoeléctrica del intervalo QT que guarda relación con la meseta del potencial de acción ventricular.

La **frecuencia cardíaca** se mide contando el número de complejos QRS (u ondas R, ya que son las que más sobresalen) por minuto. La **longitud del ciclo** es el **intervalo R-R** (el tiempo entre una onda R y la siguiente). La frecuencia cardíaca está relacionada con la longitud del ciclo del modo siguiente:

Frecuencia cardíaca = 1/longitud del ciclo

PROBLEMA DE MUESTRA. Si el intervalo R-R es de 800 ms (0,8 s), *¿cuál es la frecuencia cardíaca? Si la frecuencia cardíaca es de 90 lat/min, ¿cuál es la longitud del ciclo?*

SOLUCIÓN. El intervalo R-R es la longitud del ciclo. Si ésta es de 0,8 s, entonces la frecuencia cardíaca es = 1/longitud del ciclo, o 1,25 lat/s o 75 lat/min (1 lat/0,8 s). Si la frecuencia cardíaca es de 90 lat/min, entonces la longitud del ciclo = 1/frecuencia cardíaca o 0,66 s o 660 ms. Una mayor longitud del ciclo significa una frecuencia cardíaca más lenta, y una longitud del ciclo más corta comporta una frecuencia cardíaca más rápida.

Los cambios en la frecuencia cardíaca (y en la longitud del ciclo) modifican la duración del potencial de acción y como consecuencia, alteran las duraciones de los períodos refractarios y de la excitabilidad. Por ejemplo, si la frecuencia cardíaca aumenta (y disminuye la longitud del ciclo), hay un descenso en la duración del potencial de acción. No sólo habrá más potenciales de acción por unidad de tiempo, sino que dichos potenciales de acción tendrán una duración menor y períodos refractarios más breves. Dada la relación entre la frecuencia cardíaca y el período refractario, los aumentos en la frecuencia cardíaca podrían ser un factor para la aparición de **arritmias** (ritmos cardíacos anormales). A medida que aumenta la frecuencia cardíaca y se acortan los períodos refractarios, las células miocárdicas se excitan antes y más a menudo.

Contracción del músculo cardíaco

ESTRUCTURA DE LA CÉLULA MIOCÁRDICA

Hay varias diferencias morfológicas y funcionales entre el músculo cardíaco y el esquelético, pero la maquinaria contráctil básica en ambos tipos celulares es la misma.

Al igual que en el músculo esquelético, la célula muscular cardíaca está compuesta de **sarcómeros,** que discurren de una línea Z a otra línea Z, y constan de dos tipos de filamentos. Los **filamentos gruesos** están compuestos de **miosina,** cuyas cabezas globulares presentan puntos de unión a la actina y actividad ATPasa. Los **filamentos finos** están compuestos de tres proteínas: actina, tropomiosina y troponina. La **actina** es una proteína globular con un punto de unión a la miosina que, cuando se polimeriza, forma dos hebras enroscadas. La **tropomiosina** discurre a lo largo de la hendidura formada por las hebras de actina enroscadas y actúa bloqueando el punto de unión de la miosina. La **troponina** es una proteína globular compuesta de un complejo de tres subunidades; la subunidad de troponina C se une al Ca^{2+}. Cuando el Ca^{2+} se une a la troponina C se produce un cambio en la configuración que elimina la inhibición de la interacción entre la actina y la miosina.

Al igual que en el músculo esquelético, la contracción se produce según el **modelo de deslizamiento de filamentos,** en el que, cuando se forman enlaces cruzados entre la miosina y la actina y posteriormente se rompen, los filamentos gruesos y finos se desplazan unos sobre los otros. Como resultado de este ciclo de los enlaces cruzados, la fibra muscular genera tensión.

Los **túbulos transversos (T)** invaginan a las células del músculo cardíaco en las líneas Z, discurren con las membranas celulares y actúan transportando los potenciales de acción hasta el interior de la célula. Estos túbulos forman parejas con el **retículo sarcoplásmico,** que es el lugar de almacenamiento y liberación de Ca^{2+} para el acoplamiento excitación-contracción.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

Al igual que en el músculo esquelético y liso, el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco traduce el potencial de acción en la producción de tensión. El acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco consta de los siguientes pasos, que se representan con los mismos números en círculos en la figura 4-18.

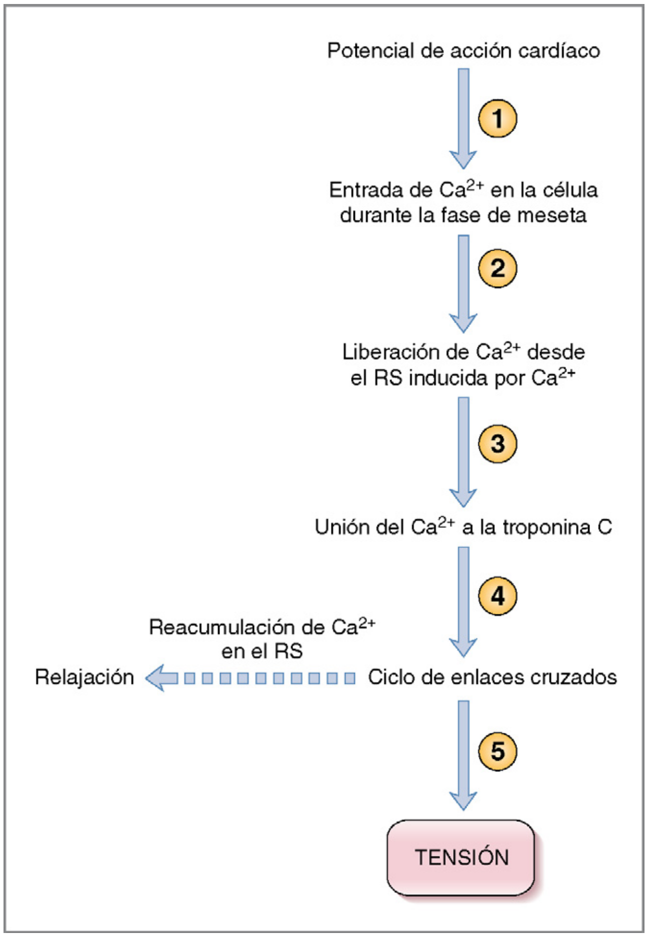

Potencial de acción cardíaco
①
Entrada de Ca2+ en la célula durante la fase de meseta
②
Liberación de Ca2+ desde el RS inducida por Ca2+
③
Unión del Ca2+ a la troponina C
④
Reacumulación de Ca2+ en el RS
Relajación
Ciclo de enlaces cruzados
⑤
TENSIÓN

Figura 4-18 Acoplamiento excitación-contracción en las células miocárdicas. Véase en el texto una explicación de los números en un círculo. RS, retículo sarcoplásmico.

1. El **potencial de acción** cardíaco se inicia en la membrana de la célula miocárdica y la despolarización se propaga hasta el interior de la célula a través de los túbulos T. Recuérdese que una característica exclusiva del potencial de acción cardíaco es su meseta (fase 2), que se debe a un aumento en la g_{Ca} y a una **corriente de entrada de Ca^{2+},** en la que el Ca^{2+} fluye a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L **(receptores de dihidropiridina)** desde el líquido extracelular (LEC) hasta el líquido intracelular (LIC).
2. La entrada de Ca^{2+} hacia el interior de la célula miocárdica da lugar a un aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. Este aumento *no* es suficiente por *sí solo* para iniciar la contracción, pero desencadena la liberación de *más* Ca^{2+} desde los depósitos en el retículo sarcoplásmico a través de los canales de liberación de Ca^{2+} **(receptores de rianodina).** Este proceso se denomina **liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+},** y el Ca^{2+} que entra durante la fase de meseta del potencial de acción se denomina **Ca^{2+} desencadenante.** Hay dos factores que determinan la cantidad de Ca^{2+} que se libera desde el retículo sarcoplásmico en este paso: la

cantidad de Ca^{2+} previamente almacenada y el tamaño de la corriente de entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta del potencial de acción.

3. Y 4. La liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico hace que aumente aún más la concentración de Ca^{2+} intracelular. El Ca^{2+} se une entonces a la **troponina C,** la tropomiosina cambia de dirección y puede producirse la interacción de la actina y la miosina. La actina y la miosina se unen, se forman **enlaces cruzados** que luego se rompen, los filamentos gruesos y finos se desplazan unos sobre otros y se genera tensión. El ciclo de los enlaces cruzados continúa mientras haya la suficiente cantidad de Ca^{2+} intracelular para ocupar los puntos de unión del Ca^{2+} sobre la troponina C.

5. Un concepto de gran importancia es que *la magnitud de la tensión desarrollada por las células miocárdicas es proporcional a la concentración de* Ca^{2+} *intracelular.* Por tanto, es razonable que las hormonas, los neurotransmisores y los fármacos que alteran la corriente de entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta del potencial de acción o que alteran los depósitos de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico modifiquen la magnitud de la tensión generada por las células miocárdicas.

La **relajación** se produce cuando el Ca^{2+} vuelve a acumularse en el retículo sarcoplásmico por la acción de la **Ca^{2+} ATPasa.** Esta reacumulación hace que disminuya la concentración de Ca^{2+} intracelular hasta los valores de reposo. Además, el Ca^{2+} que entró en la célula durante la fase de meseta del potencial de acción es extraído de la célula por la Ca^{2+} ATPasa y por el intercambio de Ca^{2+} y Na^{+} en la membrana del sarcolema. Estos transportadores del sarcolema bombean Ca^{2+} hacia el exterior de la célula en contra de su gradiente electroquímico, de modo que la Ca^{2+} ATPasa utiliza el ATP directamente y el intercambiador de Ca^{2+} y Na^{+} utiliza la energía procedente del gradiente de entrada de Na^{+}.

CONTRACTILIDAD

La contractilidad o **inotropismo** es la capacidad intrínseca de las células miocárdicas para desarrollar fuerza a una longitud concreta de la célula muscular. Se dice de las sustancias que producen un aumento en la contractilidad que tienen **efectos inotrópicos positivos.** Las sustancias inotrópicas positivas aumentan tanto el ritmo de desarrollo de la tensión como la tensión máxima. De las que producen una disminución de la contractilidad se dice que tienen **efectos inotrópicos negativos.** Las sustancias inotrópicas negativas reducen el ritmo de desarrollo de la tensión y la tensión máxima.

Mecanismos para modificar la contractilidad

La contractilidad guarda una relación directa con la **concentración de Ca^{2+} intracelular,** que depende a su vez de la cantidad de Ca^{2+} liberada desde los depósitos del retículo sarcoplásmico durante el acoplamiento entre la excitación y la contracción. La cantidad de Ca^{2+} liberada desde el retículo sarcoplásmico depende de dos factores: la **magnitud de la corriente de entrada de Ca^{2+}** durante la fase de meseta del potencial de acción miocárdico (la magnitud del Ca^{2+} desencadenante), y la **cantidad de Ca^{2+} previamente almacenada en el retículo sarcoplásmico** para liberarse. Por tanto, cuanto mayor sea la cantidad de la corriente de Ca^{2+} y mayores sean los depósitos intracelulares, mayor será el incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular y mayor la contractilidad.

Efectos del sistema nervioso autónomo sobre la contractilidad

En la tabla 4-4 se resumen los efectos del sistema nervioso autónomo sobre la contractilidad. De ellos, el más importante es el efecto inotrópico positivo del sistema nervioso simpático.

- **Sistema nervioso simpático.** La estimulación del sistema nervioso simpático y las catecolaminas circulantes tienen un **efecto inotrópico positivo** sobre el miocardio (es decir, aumentan la contractilidad). Este efecto inotrópico positivo tiene tres características importantes: aumento de la tensión máxima, aumento del ritmo de desarrollo de la tensión, y velocidad de relajación más rápida. Una relajación más rápida significa que la contracción es más corta, lo que permite que el tiempo para el llenado sea mayor. Al igual que el efecto simpático sobre la frecuencia cardíaca, este efecto está mediado por la activación de los **receptores β_1,** que se unen a través de una proteína G_s a la adenililciclasa. La activación de esta enzima da lugar a la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), a la activación de proteínas cinasas y a la fosforilación de proteínas que dan lugar al efecto fisiológico de aumento de la contractilidad.

  Para lograr este aumento en la contractilidad se fosforilan dos proteínas diferentes. Las acciones coordinadas de estas proteínas fosforiladas producen un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular. (1) Hay una fosforilación de los **canales del Ca^{2+}** del sarcolema que es responsable de la corriente de entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta del potencial de acción. Como resultado, aumenta la corriente de entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta y aumenta la cantidad de Ca^{2+} desencadenante, lo que incrementa la cantidad de Ca^{2+} liberada desde el retículo sarcoplásmico. (2) Hay una fosforilación de **fosfolamban,** una proteína que regula la Ca^{2+} ATPasa en el retículo sarcoplásmico. Cuando se fosforila, la fosfolamban estimula la Ca^{2+} ATPasa, lo que da lugar a un aumento de la captación y del almacenamiento de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico. Esto tiene dos consecuencias: produce una relajación más rápida (es decir, una contracción más breve) y aumenta la cantidad de Ca^{2+} almacenada para su liberación en latidos posteriores.

- **Sistema nervioso parasimpático.** La estimulación del sistema nervioso parasimpático y de la ACh tiene un **efecto inotrópico negativo** sobre las ***aurículas.*** Este efecto está mediado por **receptores muscarínicos** que están unidos a través de una proteína G_i (denominada G_K) a la adenililciclasa. Como en este caso la proteína G es inhibidora, la contractilidad está reducida (al contrario de lo que sucede con la activación de los receptores β_1 por parte de las catecolaminas). Los factores responsables del descenso en la contractilidad auricular causada por la estimulación parasimpática son dos. (1) La ACh reduce la corriente de entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta del potencial de acción. (2) La ACh aumenta la $I_{K\text{-}ACh}$, acortando por tanto la duración del potencial de acción e, indirectamente, disminuyendo la corriente de entrada de Ca^{2+} (mediante el acortamiento de la fase de meseta). En conjunto, estos efectos reducen la cantidad de Ca^{2+} que entra en las células auriculares durante el potencial de acción, disminuye la cantidad de Ca^{2+} desencadenante y la cantidad de Ca^{2+} liberada desde el retículo sarcoplásmico.

Efecto de la frecuencia cardíaca sobre la contractilidad

Aunque quizás resulte sorprendente, los cambios en la frecuencia cardíaca producen cambios en la contractilidad: cuando aumenta la frecuencia cardíaca aumenta la contractilidad; cuando disminuye la frecuencia cardíaca, disminuye la contractilidad. El mecanismo puede comprenderse recordando que la contractilidad guarda una relación directa con la concentración de Ca^{2+} intracelular durante el acoplamiento excitación-contracción.

Por ejemplo, un **aumento en la frecuencia cardíaca** produce un **incremento en la contractilidad,** lo que puede explicarse como sigue: (1) cuando aumenta la frecuencia cardíaca hay más potenciales de acción por unidad de tiempo y un aumento de la cantidad *total* de Ca^{2+} desencadenante que entra en la célula durante la fase de meseta de los potenciales de acción. Además, si el aumento en la frecuencia cardíaca se debe a estimulación simpática o a catecolaminas, también aumenta la magnitud de la corriente de entrada de Ca^{2+} con cada potencial de acción. (2) Dado que aumenta el influjo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula durante los potenciales de acción, el retículo sarcoplásmico acumula más Ca^{2+} para su liberación posterior (es decir, aumenta la cantidad de Ca^{2+} almacenado). De nuevo, si el incremento en la frecuencia cardíaca se debe a estimulación simpática, se fosforilará la fosfolambam, que aumenta la captación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, aumentando aún más el proceso de captación. En la figura 4-19 se muestran dos ejemplos del efecto de la frecuencia cardíaca sobre la contractilidad, el efecto de escalera positivo y la potenciación postextrasistólica.

- **Efecto de escalera positivo.** El efecto de escalera positivo se denomina también **efecto Bowditch** o Treppe (en alemán) (v. fig. 4-19A). Cuando, por ejemplo, se duplica la frecuencia cardíaca, la tensión desarrollada en cada latido aumenta de manera escalonada hasta un valor máximo. Este aumento en la tensión se produce porque hay más potenciales de acción por unidad de tiempo, entra en la célula una mayor cantidad de Ca^{2+} durante las fases de meseta y hay más Ca^{2+} para acumularse en el retículo sarcoplásmico (es decir, hay más Ca^{2+} almacenado). Obsérvese que el *primer* latido después del incremento en la frecuencia cardíaca *no muestra un aumento en la tensión* porque todavía no se ha acumulado una cantidad de Ca^{2+} extra. En los latidos siguientes empieza a hacerse evidente el efecto de la acumulación adicional de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico. La tensión aumenta de forma escalonada, *como si fuera una escalera:* con cada latido se va acumulando más Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico hasta que se alcanza un valor de almacenamiento máximo.
- **Potenciación postextrasistólica.** Cuando se produce una **extrasístole** (puede generarse un latido «extra» en un marcapasos latente), la tensión desarrollada en el latido siguiente es mayor de lo normal (v. fig. 4-19B).

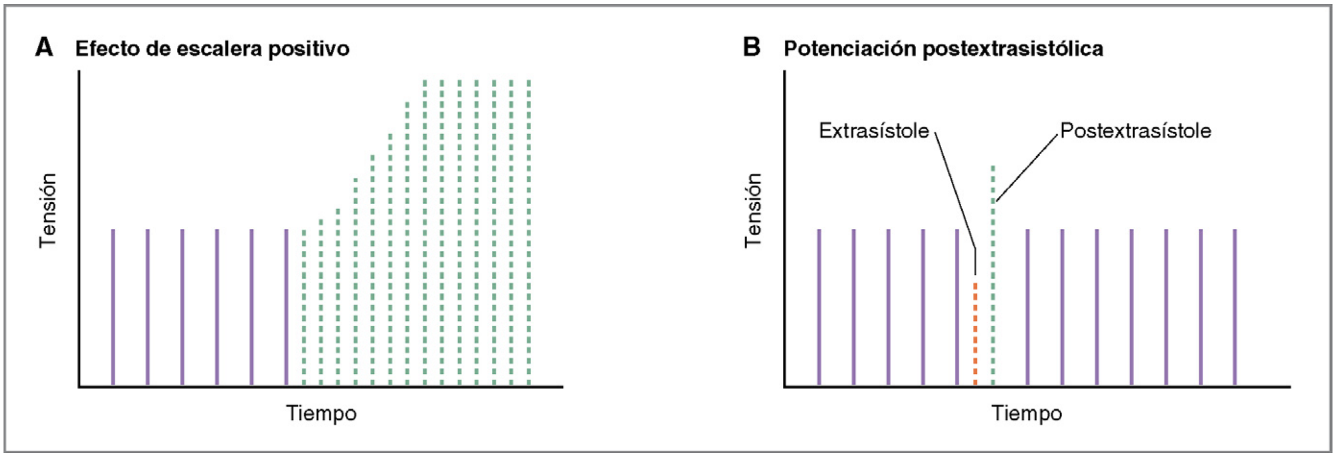


Figura 4-19 Ejemplos del efecto de la frecuencia cardíaca sobre la contractilidad. A, Escalonamiento positivo. **B,** Potenciación postextrasistólica. La tensión se utiliza para medir la contractilidad. La frecuencia de las barras muestra la frecuencia cardíaca, mientras que la altura representa la tensión producida en cada latido.

Aunque la tensión desarrollada sobre el latido extrasistólico *propiamente dicho* es menor que la normal, el *latido siguiente* muestra un aumento de la tensión. Una cantidad «extra» o inesperada de Ca^{2+} entró a la célula durante la extrasístole y se acumuló en el retículo sarcoplásmico (es decir, aumento del Ca^{2+} almacenado).

Efecto de los glucósidos cardíacos sobre la contractilidad

Los glucósidos cardíacos son una clase de fármacos que actúan como **sustancias inotrópicas positivas.** Estos fármacos proceden de extractos de la planta dedalera *(Digitalis purpurea)*. El prototipo de fármaco es la **digoxina;** otros fármacos de esta clase son digitoxina y ouabaína.

Una de las acciones conocidas de los glucósidos cardíacos es la inhibición de la Na^+-K^+ ATPasa. En el miocardio, la inhibición de la Na^+-K^+ ATPasa subyace al efecto inotrópico positivo de los glucósidos cardíacos, como se explica en la figura 4-20. Los números en un círculo que aparecen en la figura corresponden a los pasos siguientes:

1. La Na^+-K^+ ATPasa se encuentra en la membrana celular de la célula miocárdica. Los glucósidos cardíacos **inhiben a la Na^+-K^+ ATPasa** en el punto de unión del K^+ extracelular.
2. Cuando se inhibe la Na^+-K^+ ATPasa, disminuye la cantidad de Na^+ que se bombea al exterior de la célula, aumentando la **concentración de Na^+ intracelular.**
3. El incremento en la concentración de Na^+ intracelular modifica el gradiente de Na^+ a través de la membrana celular miocárdica, alterando de este modo la función del **intercambiador de Ca^{2+}-Na^+.** Este intercambiador bombea Ca^{2+} hacia el exterior de la célula contra un gradiente electroquímico que se intercambia por la entrada de Na^+ hacia el interior de la célula a favor del gradiente electroquímico. (Recuérdese que el intercambio de Ca^{2+}-Na^+ es uno de los mecanismos que extrae el Ca^{2+} que entró en la célula durante la fase de meseta del potencial de acción de la célula miocárdica.) La energía para bombear Ca^{2+} *en contra* procede del gradiente de Na^+ *a favor,* que normalmente se mantiene gracias a la Na^+-K^+ ATPasa. Cuando aumenta la concentración de Na^+ intracelular, disminuye el gradiente de Na^+ dirigido hacia dentro. Como resultado, disminuye el intercambio de Ca^{2+}-Na^+, ya que depende del gradiente de Na^+ para obtener su fuente energética.
4. Como se bombea menos Ca^{2+} hacia el exterior de la célula mediante el intercambiador de Ca^{2+}-Na^+, **aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+}.**
5. Dado que la tensión es directamente proporcional a la concentración de Ca^{2+} intracelular, los glucósidos cardíacos generan un aumento en la tensión, incrementando la concentración de Ca^{2+} intracelular: un **efecto inotrópico positivo.**

La principal aplicación terapéutica de los glucósidos cardíacos es el tratamiento de la **insuficiencia cardíaca congestiva,** una patología caracterizada por la disminución de la contractilidad del músculo ventricular (es decir, inotropismo negativo). Cuando la insuficiencia se produce en la cavidad cardíaca izquierda, el ventrículo izquierdo es incapaz de desarrollar una tensión normal cuando se contrae y de expulsar un volumen sistólico normal hacia la aorta. Cuando la insuficiencia se produce en el lado derecho del corazón, el ventrículo derecho es incapaz de desarrollar una tensión normal y de expulsar un volumen sistólico normal hacia la arteria pulmonar. Cualquiera de estas situaciones es grave y potencialmente mortal. Los glucósidos cardíacos tienen un efecto inotrópico positivo al aumentar la concentración de Ca^{2+} intracelular, lo cual podría contrarrestar el inotropismo negativo del ventrículo con insuficiencia.

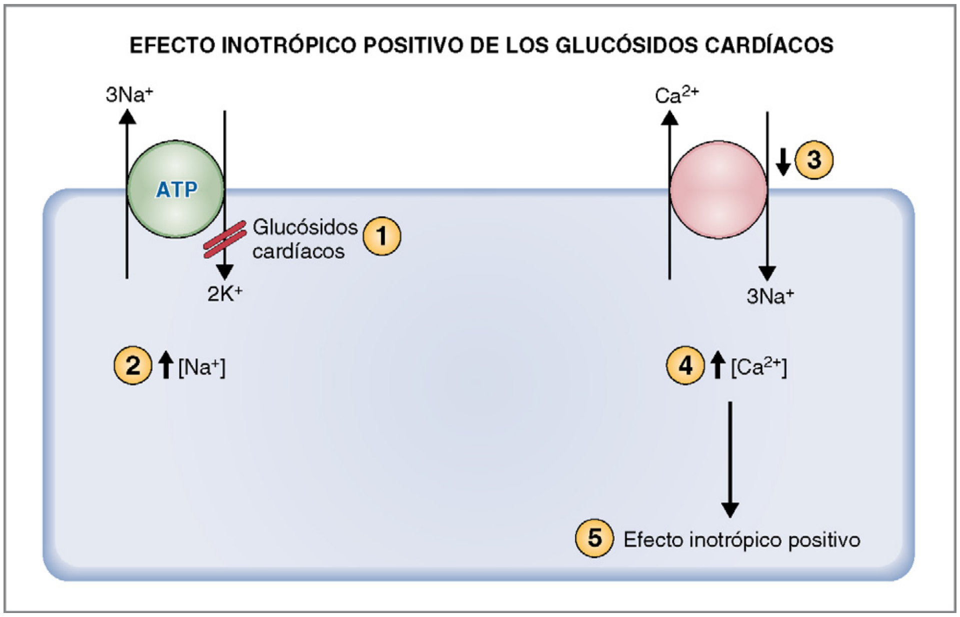

EFECTO INOTRÓPICO POSITIVO DE LOS GLUCÓSIDOS CARDÍACOS
3Na+
ATP
Glucósidos cardíacos
1
2K+
Ca2+
3
3Na+
2 ↑[Na+]
4 ↑[Ca2+]
5 Efecto inotrópico positivo

Figura 4-20 Mecanismo del efecto inotrópico positivo de los glucósidos cardíacos. Véase en el texto una explicación de los números en un círculo.

RELACIÓN ENTRE LONGITUD Y TENSIÓN EN EL MÚSCULO CARDÍACO

Al igual que en el músculo esquelético, la tensión máxima que puede desarrollar una célula miocárdica depende de su longitud en reposo. Recuérdese que la base fisiológica de la relación entre longitud y tensión es el grado de solapamiento de los filamentos gruesos y finos y del número de puntos *posibles* para la formación de enlaces cruzados. (Después, la concentración de Ca^{2+} intracelular es la que determina qué fracción de estos enlaces posibles se formará *realmente* y entrará en su ciclo.) En las células miocárdicas, el desarrollo de la tensión máxima se produce con longitudes celulares de aproximadamente 2,2 μm, o $\mathbf{L_{máx}}$. A dicha longitud, hay un solapamiento máximo de los filamentos gruesos y finos; a longitudes celulares más cortas o más largas, la tensión desarrollada será menor que la máxima. Aparte del grado de solapamiento de los filamentos gruesos y finos, hay otros dos mecanismos adicionales asociados a la longitud en el músculo cardíaco que modifican la tensión desarrollada: al aumentar la longitud del músculo aumenta la sensibilidad al Ca^{2+} de la troponina C, y al aumentar la longitud del músculo, aumenta la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico.

La relación entre longitud y tensión para las células miocárdicas aisladas puede ampliarse a la **relación entre longitud y tensión para los ventrículos.** Considérense, por ejemplo, los ventrículos. La *longitud* de una sola fibra del ventrículo izquierdo inmediatamente antes de la contracción se corresponde con el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. La *tensión* de una sola fibra muscular del ventrículo izquierdo se corresponde con la tensión o la presión desarrollada por la totalidad de dicho ventrículo. Cuando se hacen estas sustituciones, puede desarrollarse una curva que muestra la presión ventricular durante la sístole como una función del volumen telediastólico ventricular (fig. 4-21).

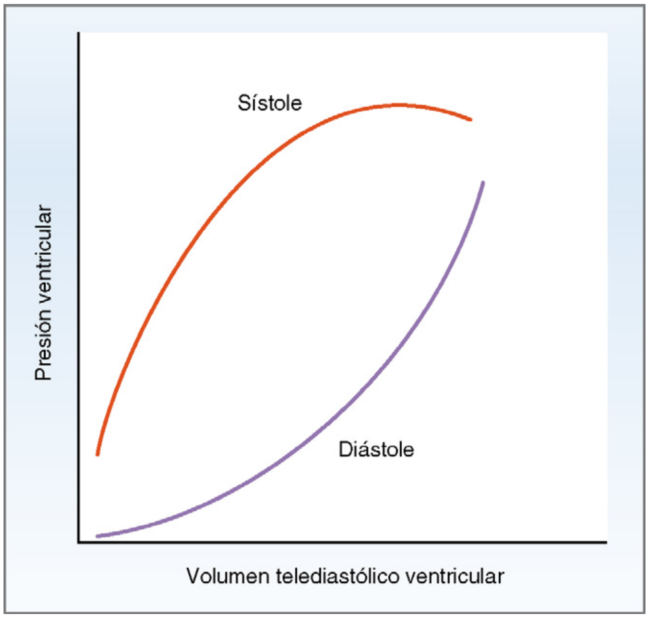


Figura 4-21 Curvas de presión y volumen sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo. La curva sistólica muestra a la presión activa como una función del volumen telediastólico (longitud de la fibra). La curva diastólica muestra la presión pasiva como una función del volumen telediastólico.

La **curva superior** es la relación entre la presión ventricular desarrollada durante la sístole y el volumen telediastólico (o longitud telediastólica de la fibra). El desarrollo de esta presión es un mecanismo activo. En la rama ascendente de la curva, la presión aumenta abruptamente a medida que aumenta la longitud de la fibra, reflejando grados de solapamiento mayores de los filamentos gruesos y finos, una formación y un reciclado mayor de los enlaces cruzados y una mayor tensión desarrollada. La curva se estabiliza finalmente cuando el solapamiento es máximo. Si el volumen telediastólico aumentara más y se estirasen las fibras hasta longitudes aún mayores, el solapamiento disminuiría y la presión decrecería (rama descendente de la curva). A diferencia del músculo esquelético, que funciona a lo largo de la totalidad de la curva entre longitud y tensión (v. cap. 1, fig. 1-26), el músculo cardíaco funciona normalmente sólo sobre la **rama ascendente** de la curva. El motivo de esta diferencia es que el músculo cardíaco es mucho más rígido que el músculo esquelético. De este modo, el músculo cardíaco tiene una tensión elevada en reposo y pequeños incrementos en la longitud dan lugar a aumentos grandes en la tensión en reposo. Por este motivo, el músculo cardíaco se «mantiene» en la rama ascendente de su curva entre longitud y tensión y resulta difícil alargar las fibras musculares cardíacas más allá de la $L_{máx}$. Por ejemplo, la «longitud operativa» de las fibras musculares cardíacas (longitud al final de la diástole) es de 1,9 μm (menos que la $L_{máx}$, que es de 2,2 μm). Esta relación entre presión sistólica y volumen (es decir, longitud y tensión) para el ventrículo es la base de la **relación de Frank-Starling** en el corazón.

La **curva inferior** es la relación entre la presión y el volumen ventricular durante la diástole, cuando el corazón no se está contrayendo. A medida que aumenta el volumen telediastólico aumenta también la presión ventricular mediante mecanismos pasivos. La presión creciente en el ventrículo refleja la tensión creciente de las fibras musculares mientras van estirándose hasta longitudes mayores.

Los términos «precarga» y «poscarga» pueden aplicarse al músculo cardíaco del mismo modo que se aplican al músculo esquelético.

- La **precarga** para el ventrículo izquierdo es el **volumen telediastólico del ventrículo izquierdo** o la longitud telediastólica de la fibra; es decir, la precarga es la longitud en reposo desde la cual se contrae el músculo. La relación entre la precarga desarrollada y la tensión o la presión generada, representada en la curva superior (sistólica) en la figura 4-21, se basa en el grado de solapamiento de los filamentos gruesos y finos.

- La **poscarga** para el ventrículo izquierdo es la **presión aórtica.** La velocidad de acortamiento del músculo cardíaco es máxima cuando la poscarga es cero, y la velocidad de acortamiento disminuye a medida que aumenta la poscarga. (La relación entre la presión ventricular desarrollada y la presión aórtica o poscarga se comenta con más detalle en la sección de las curvas de presión y volumen ventricular.)

VOLUMEN SISTÓLICO, FRACCIÓN DE EYECCIÓN Y GASTO CARDÍACO

La función de los ventrículos la describen los parámetros siguientes: (1) El **volumen sistólico** es el volumen de sangre expulsado por el ventrículo en cada latido. (2) La **fracción de eyección** es la fracción de volumen telediastólico expulsado en cada volumen sistólico y constituye una medida de la eficiencia ventricular. (3) El **gasto cardíaco** es el volumen total expulsado por el ventrículo por unidad de tiempo.

Volumen sistólico

El volumen de sangre expulsado por una contracción ventricular constituye el volumen sistólico. Es la diferencia entre el volumen de sangre en el ventrículo *antes de la eyección* (volumen telediastólico) y el volumen que queda en el ventrículo *después de la eyección* (volumen telesistólico). Lo normal es que el volumen sistólico sea aproximadamente de unos **70 ml.** De este modo:

$$\begin{aligned}\text{Volumen sistólico} &= \text{Volumen telediastólico}\\ &\quad - \text{Volumen telesistólico}\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}\text{Volumen sistólico} &= \text{Volumen expulsado}\\ &\quad\ \text{en un latido (ml)}\\ \text{Volumen telediastólico} &= \text{Volumen en el ventrículo}\\ &\quad\ \text{antes de la eyección (ml)}\\ \text{Volumen telesistólico} &= \text{Volumen en el ventrículo}\\ &\quad\ \text{después de la eyección (ml)}\end{aligned}$$

Fracción de eyección

La eficacia de los ventrículos para expulsar la sangre se describe mediante la fracción de eyección, que es la *fracción del volumen telediastólico expulsada en un volumen sistólico*. Normalmente, la fracción de eyección es, aproximadamente, del **0,55 o 55%.** La fracción de eyección es un indicador de la **contractilidad,** de modo que los incrementos en la fracción de eyección reflejan un incremento en la contractilidad, mientras que los descensos en la fracción de eyección reflejan una disminución de la contractilidad. Así:

$$\text{Fracción de eyección} = \frac{\text{Volumen sistólico}}{\text{Volumen telediastólico}}$$

Gasto cardíaco

El volumen total de sangre expulsado por unidad de tiempo es el gasto cardíaco. Así, el gasto cardíaco depende del volumen expulsado en un latido (volumen sistólico) y del número de latidos por minuto (frecuencia cardíaca). El gasto cardíaco es de aproximadamente **5.000 ml/min** en un hombre de 70 kg (basándose en un volumen sistólico de 70 ml y en una frecuencia cardíaca de 72 lat/min). Así:

$$\text{Gasto cardíaco} = \text{Volumen sistólico} \times \text{Frecuencia cardíaca}$$

donde

$$\begin{aligned}\text{Gasto cardíaco} &= \text{Volumen expulsado}\\ &\quad\ \text{por minuto (ml/min)}\\ \text{Volumen sistólico} &= \text{Volumen expulsado}\\ &\quad\ \text{en un latido (ml)}\\ \text{Frecuencia cardíaca} &= \text{Latidos por minuto (lat/min)}\end{aligned}$$

PROBLEMA DE MUESTRA. Un hombre tiene un volumen telediastólico de 140 ml, un volumen telesistólico de 70 ml y una frecuencia cardíaca de 75 lat/min. *¿Cuál es su volumen sistólico, su gasto cardíaco y su fracción de eyección?*

SOLUCIÓN. Estos cálculos son muy básicos y muy importantes. El volumen sistólico es el volumen expulsado desde el ventrículo en un solo latido; por tanto, es la diferencia entre el volumen en el ventrículo antes y después de que se contraiga. El gasto cardíaco es el volumen sistólico multiplicado por la frecuencia cardíaca. La fracción de eyección es la eficiencia del ventrículo para expulsar sangre y el volumen sistólico dividido por el volumen telediastólico.

$$\begin{aligned}\text{Volumen sistólico} &= \text{Volumen telediastólico}\\ &\quad - \text{Volumen telesistólico}\\ &= 140\ \text{ml} - 70\ \text{ml}\\ &= 70\ \text{ml}\\ \text{Gasto cardíaco} &= \text{Volumen sistólico}\\ &\quad \times \text{Frecuencia cardíaca}\\ &= 70\ \text{ml} \times 75\ \text{lat/min}\\ &= 5.250\ \text{ml/min}\\ \text{Fracción de eyección} &= \text{Volumen sistólico/}\\ &\quad\ \text{Volumen telediastólico}\\ &= 70\ \text{ml}/140\ \text{ml} = 0{,}50\end{aligned}$$

RELACIÓN DE FRANK-STARLING

Ya se ha descrito la relación entre longitud y tensión para la sístole ventricular. Se puede explicar y comprender esta relación aplicando los parámetros del volumen sistólico, la fracción de eyección y el gasto cardíaco.

El fisiólogo alemán Otto Frank fue el primero en describir la relación entre la presión desarrollada durante la sístole en un ventrículo de rana y el volumen del ventrículo inmediatamente antes de la sístole. A partir de las observaciones de Frank, el fisiólogo británico Ernest Starling demostró en un corazón de perro aislado que el volumen que expulsaba el ventrículo en la sístole estaba determinado por el volumen telediastólico. Recuérdese que el principio que subyace a esta ecuación es la relación entre la longitud y la tensión en las fibras musculares cardíacas.

La ley de Frank-Starling del corazón o **relación de Frank-Starling** se basa en estos experimentos memorables. En ella se afirma que *el volumen de sangre expulsado por el ventrículo depende del volumen presente en el ventrículo al final de la diástole*. El volumen presente al final de la diástole depende a su vez del volumen que ha regresado al corazón, o sea, del retorno venoso. Por tanto, el volumen sistólico y el gasto cardíaco guardan una relación directa con el volumen telediastólico, que se correlaciona con el retorno venoso. La relación de Frank-Starling gobierna la función ventricular normal y asegura que el volumen que *expulsa* el corazón en la sístole es igual al volumen que *recibe* en el retorno venoso. Recuérdese de la explicación previa que, en el estado de equilibrio, el **gasto cardíaco es igual al retorno venoso.** La ley de Frank-Starling es la que sustenta y asegura dicha igualdad.

La relación de Frank-Starling se representa en la figura 4-22. El gasto cardíaco y el volumen sistólico se trazan como una función del volumen telediastólico ventricular o de la presión de la aurícula derecha. (La presión de la aurícula derecha puede sustituirse por el volumen telediastólico, ya que ambos parámetros están relacionados con el retorno venoso.) Hay una relación curvilínea entre el volumen sistólico o el gasto cardíaco y el volumen telediastólico ventricular. A medida que aumenta el retorno venoso, también aumenta el volumen telediastólico, y dada la relación entre longitud y tensión en los ventrículos, también aumenta el volumen sistólico. En el intervalo fisiológico, la relación entre el volumen sistólico y el telediastólico es prácticamente lineal. Solamente cuando el volumen telediastólico se vuelve muy alto, la curva empieza a inclinarse: a dichos valores elevados, el ventrículo alcanza un límite y simplemente es incapaz de «ir a la par» con el retorno venoso.

En la figura 4-22 se representan también los efectos de los cambios en la contractilidad sobre la relación de Frank-Starling. Las sustancias que aumentan la contractilidad tienen un **efecto inotrópico positivo** *(curva superior)*. Los inotrópicos positivos (p. ej., digoxina) aumentan el volumen sistólico y el gasto cardíaco para un volumen telediastólico concreto. El resultado es que se expulsará una fracción mayor del volumen telediastólico por cada latido y que se produce un aumento en la fracción de eyección.

Las sustancias que disminuyen la contractilidad tienen un **efecto inotrópico negativo** *(curva inferior)*. Los inotrópicos negativos disminuyen el volumen sistólico y el

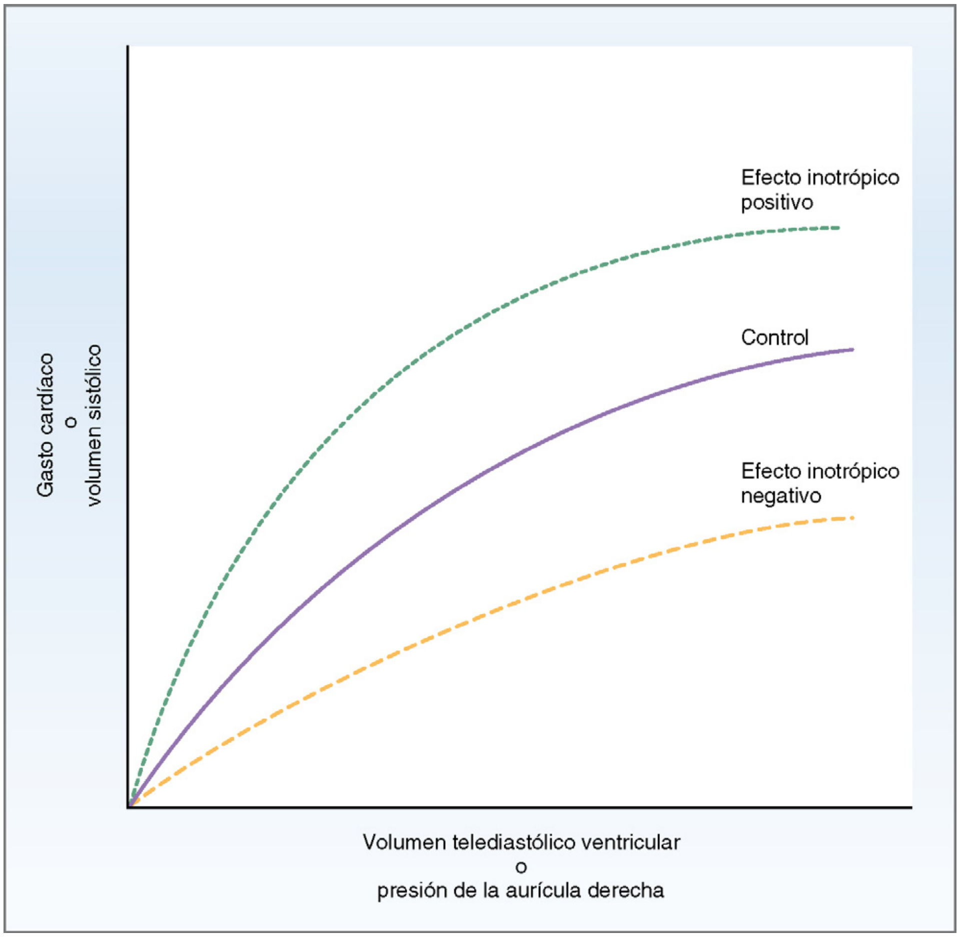


Figura 4-22 Relación de Frank-Starling en el corazón. Se muestran los efectos de las sustancias inotrópicas positivas y negativas con respecto a la relación de Frank-Starling normal.

gasto cardíaco para un volumen telediastólico concreto. El resultado es que se expulsa una fracción menor del volumen telediastólico por cada latido y que hay una disminución en la fracción de eyección.

CURVAS DE PRESIÓN Y VOLUMEN VENTRICULARES

Curva de presión y volumen ventricular normal

La función del ventrículo izquierdo puede apreciarse a lo largo de todo el ciclo cardíaco (diástole más sístole) combinando las dos relaciones de presión y volumen de la figura 4-21. Al conectar estas dos curvas de presión y volumen, es posible construir la denominada **curva de presión y volumen ventricular** (fig. 4-23). Recuérdese que la relación entre presión sistólica y volumen en la figura 4-21 muestra la presión ventricular máxima desarrollada para un volumen ventricular concreto. Para facilitar su comprensión, se ha superpuesto una parte de la curva de presión sistólica y volumen a modo de una línea discontinua de color amarillo sobre la curva de presión y volumen ventricular. La línea discontinua muestra la presión máxima posible que puede desarrollarse para un volumen ventricular concreto durante la sístole, es decir, cuando el ventrículo está contrayéndose. Obsérvese que el punto 3 en la curva de presión y volumen toca a la curva de presión sistólica y volumen (línea discontinua). Además, es posible que no sea evidente que la porción de la curva entre los puntos 4 y 1 se corresponde con una porción de la curva de presión diastólica y volumen de la figura 4-21.

La curva de presión y volumen ventricular describe un ciclo completo de contracción, eyección, relajación y llenado del ventrículo del modo siguiente:

- **Contracción isovolumétrica (1 → 2).** El ciclo empieza en el punto 1, que señala el final de la diástole. El ventrículo izquierdo se ha llenado de sangre procedente de la aurícula izquierda y su volumen es el volumen telediastólico, de 140 ml. La presión correspondiente es bastante baja, porque el músculo ventricular está relajado. En este punto, el ventrículo se activa, se contrae y la presión ventricular aumenta de forma notable. Como todas las válvulas están cerradas no puede expulsarse sangre desde el ventrículo izquierdo y el volumen ventricular es constante, si bien la presión ventricular empieza a aumentar bastante (punto 2). Así pues, esta fase se denomina contracción *isovolumétrica*.

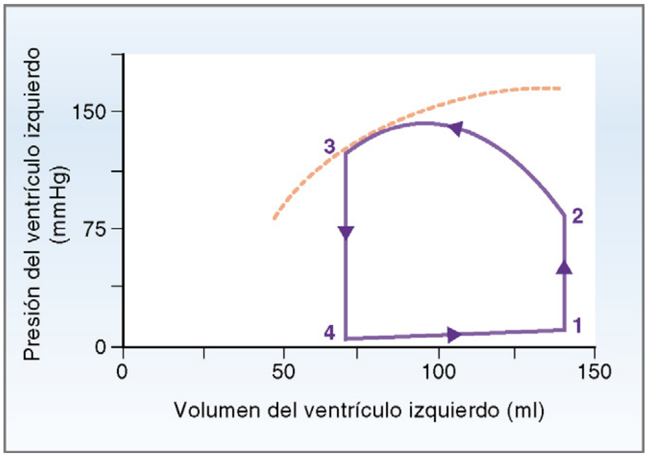


Figura 4-23 Curva de presión y volumen del ventrículo izquierdo. Se muestra un ciclo completo del ventrículo izquierdo (v. texto para una explicación detallada). La *línea discontinua* muestra una porción de la curva de presión sistólica y volumen de la figura 4-21.

- **Eyección ventricular (2 → 3).** En el punto 2, la presión en el ventrículo izquierdo supera a la presión aórtica, provocando que se abra la válvula aórtica. (Podríamos preguntarnos por qué la presión en el punto 2 no alcanza a la curva de presión sistólica y volumen mostrada en la línea discontinua amarilla. La razón es sencilla; *no tiene necesidad de hacerlo*. La presión en el punto 2 está determinada por la presión aórtica. Una vez que la presión ventricular alcanza al valor de la presión aórtica, la válvula aórtica se abre y el resto de la contracción se utiliza para expulsar el volumen sistólico a través de la válvula aórtica abierta.) Una vez que la válvula está abierta, la sangre es expulsada y rápidamente impulsada por el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Durante esta fase, la presión del ventrículo izquierdo permanece elevada porque el ventrículo está todavía contrayéndose. Sin embargo, el volumen ventricular disminuye drásticamente a medida que la sangre es expulsada hacia el interior de la aorta. El volumen restante en el ventrículo en el punto 3 es el volumen telesistólico, de unos 70 ml. La **anchura de la curva entre presión y volumen** es el volumen de sangre expulsado o **volumen sistólico.** El volumen sistólico en este ciclo ventricular es de 70 ml (140 ml – 70 ml).

- **Relajación isovolumétrica (3 → 4).** En el punto 3 concluye la sístole y el ventrículo se relaja. La presión ventricular disminuye por debajo de la presión aórtica y la válvula aórtica se cierra. Aunque la presión ventricular disminuye rápidamente durante esta fase, el volumen permanece constante *(isovolumétrico)* en el valor telesistólico de 70 ml, ya que todas las válvulas vuelven a cerrarse.

- **Llenado ventricular (4 → 1).** En el punto 4, la presión ventricular ha descendido hasta un valor que en ese momento es menor que el de la presión de la aurícula izquierda, provocando la apertura de la válvula mitral (VM). El ventrículo izquierdo se llena de sangre procedente de la aurícula izquierda de forma pasiva y activa, gracias a la contracción auricular en el ciclo siguiente. El volumen del ventrículo izquierdo vuelve a aumentar hasta el volumen telediastólico de 140 ml. Durante esta última fase, el músculo ventricular está relajado y la presión sólo aumenta ligeramente a medida que el ventrículo distensible va llenándose de sangre.

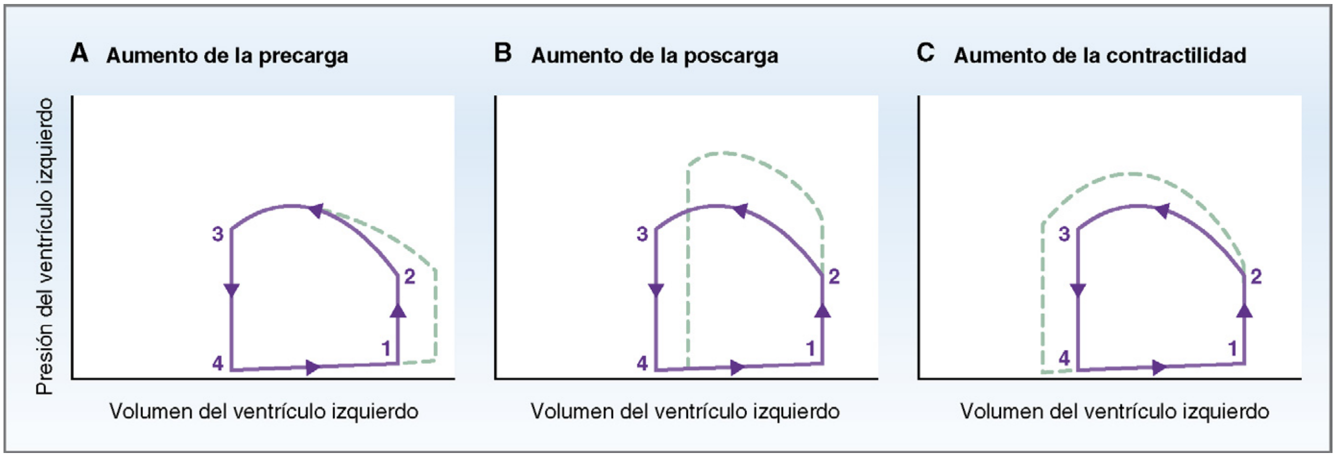


Figura 4-24 **Cambios en la curva de presión y volumen del ventrículo izquierdo. A,** Aumento de la precarga; **B,** aumento de la poscarga; **C,** aumento de la contractilidad. El ciclo ventricular normal se muestra en forma de *líneas continuas,* mientras que el efecto del cambio se muestra en forma de *líneas discontinuas.*

Cambios en las curvas de presión y volumen ventricular

Las curvas de presión y volumen ventriculares pueden utilizarse para visualizar los efectos de los cambios en la precarga (es decir, los cambios en el retorno venoso o el volumen telediastólico), los cambios en la poscarga (es decir, los cambios en la presión aórtica) o los cambios en la contractilidad (fig. 4-24). Las líneas continuas representan un ciclo único ventricular normal y son idénticas a la curva de presión y volumen de la figura 4-23. Las líneas discontinuas muestran los efectos de los diferentes cambios sobre un único ciclo ventricular (pero no incluyen ninguna respuesta compensadora que pudiera ocurrir posteriormente).

- La figura 4-24A representa el efecto del **aumento de la precarga** sobre el ciclo ventricular. Recuérdese que la precarga es el volumen telediastólico. En este ejemplo, la precarga es mayor porque ha aumentado el retorno venoso, con lo cual se incrementa el volumen telediastólico (punto 1). La poscarga y la contractilidad permanecen constantes. Puede apreciarse el efecto de este aumento de la precarga a medida que el ventrículo prosigue a través de su ciclo de contracción, eyección, relajación y llenado: el volumen sistólico aumenta, cuantificado por la anchura de la curva de presión y volumen. Dicho **incremento** se basa en la relación de Frank-Starling, que afirma que cuanto mayor es el volumen telediastólico (longitud telediastólica de la fibra), mayor es el volumen sistólico expulsado durante la sístole.
- La figura 4-24B muestra el efecto del **aumento de la poscarga** o de la presión aórtica sobre el ciclo ventricular. En este ejemplo, el ventrículo izquierdo debe expulsar sangre contra una presión mayor de la normal. Para ello, la presión ventricular debe elevarse hasta un valor mayor de lo normal durante la contracción isovolumétrica (punto 2) y durante la eyección ventricular (2 → 3). Una consecuencia del aumento de la poscarga es que se expulsa menos sangre desde el ventrículo durante la sístole; de este modo, el **volumen sistólico disminuye,** queda más sangre en el ventrículo al final de la sístole y **aumenta el volumen telesistólico.** Se podría imaginar el efecto del aumento de la poscarga del modo siguiente: si se «gasta» más contracción en la contracción isovolumétrica para igualar al aumento de la poscarga, «quedará» menos contracción disponible para expulsar al volumen sistólico.
- La figura 4-24C muestra el efecto del **aumento de la contractilidad** sobre el ciclo ventricular. Cuando aumenta la contractilidad, el ventrículo es capaz de generar mayor tensión y presión durante la sístole y de expulsar un volumen de sangre mayor de lo normal. El **volumen sistólico aumenta,** al igual que la fracción de eyección; queda menos sangre en el ventrículo al final de la sístole y, como consecuencia, el **volumen telesistólico disminuye** (puntos 3 y 4).

TRABAJO CARDÍACO

El trabajo se define como el producto de la fuerza por la distancia. En términos de función miocárdica, el «trabajo» es el **trabajo sistólico** o el trabajo que realiza el corazón en cada latido. En el caso del ventrículo izquierdo, el trabajo sistólico es el volumen sistólico multiplicado por la presión aórtica, donde ésta última se corresponde con la fuerza, y el volumen sistólico, con la distancia. El trabajo del ventrículo izquierdo puede verse también como el área contenida dentro de la curva de presión y volumen, como la que se representa en la figura 4-23.

El trabajo por minuto o potencia se define como el trabajo por la unidad de tiempo. En términos de función miocárdica, el **trabajo por minuto cardíaco** es el gasto cardíaco multiplicado por la presión aórtica. Por tanto, pueden considerarse dos componentes en el trabajo por minuto cardíaco: **trabajo por volumen** (esto es, gasto cardíaco) y **trabajo por presión** (es decir, presión aórtica).

En ocasiones, el componente de trabajo por volumen se denomina trabajo «externo» y el componente del trabajo por presión, trabajo «interno». Así, los incrementos en el gasto cardíaco (debidos a un aumento en el volumen sistólico, en la frecuencia cardíaca o en ambos) *o* los incrementos en la presión aórtica aumentarán el trabajo del corazón.

Consumo de oxígeno miocárdico

El consumo de O_2 miocárdico guarda relación directa con el trabajo por minuto cardíaco. De los dos componentes del trabajo por minuto cardíaco, en términos de consumo de O_2, *el trabajo por presión es bastante más costoso que el trabajo por volumen.* En otras palabras, el trabajo por presión constituye un porcentaje amplio del trabajo cardíaco total y el trabajo por volumen contribuye con un porcentaje pequeño. Estas observaciones explican por qué el consumo miocárdico global de O_2 guarda una relación escasa con el gasto cardíaco: el porcentaje de consumo de O_2 más grande es para el trabajo por presión (o trabajo interno), el cual no es el gasto cardíaco.

Podemos asumir además que, en las situaciones en las que un porcentaje mayor de lo normal del trabajo cardíaco total sea trabajo por presión, aumenta el coste en términos de consumo de O_2. Por ejemplo, en la **estenosis aórtica,** el consumo de O_2 miocárdico es notablemente mayor, ya que el ventrículo izquierdo necesita presiones muy altas para bombear la sangre a través de la válvula aórtica estenosada (aunque en realidad el gasto cardíaco está disminuido).

Por otra parte, durante un **ejercicio intenso,** cuando el gasto cardíaco aumenta, el trabajo por volumen contribuye con un porcentaje mayor de lo normal del trabajo cardíaco total (hasta el 50%). Aunque el consumo de O_2 miocárdico aumenta durante el ejercicio, no lo hace tanto como cuando aumenta el trabajo por presión.

Otra consecuencia del aumento del consumo de O_2 del trabajo por presión es que el *ventrículo izquierdo debe trabajar más arduamente que el ventrículo derecho.* Aunque el gasto cardíaco es el mismo a ambos lados del corazón, la presión aórtica media (100 mmHg) es mucho mayor que la presión media en la arteria pulmonar (15 mmHg). Así, el trabajo por presión del ventrículo izquierdo es mucho mayor que el trabajo por presión del ventrículo derecho, aunque el trabajo por volumen es el mismo. De hecho, la pared del ventrículo izquierdo es más gruesa que la pared del ventrículo derecho, a modo de mecanismo compensador para lograr un trabajo por presión mayor.

En estados patológicos, como la **hipertensión sistémica** (presión arterial elevada en la circulación sistémica), el ventrículo izquierdo debe generar incluso más trabajo por presión que el que desarrolla normalmente. Como la presión aórtica está elevada, la pared del ventrículo izquierdo se hipertrofia (engrosa) a modo de compensación por el aumento de la carga de trabajo.

El mayor grosor de la pared normal del ventrículo izquierdo y la hipertrofia compensadora de la pared del ventrículo izquierdo constituyen mecanismos de adaptación para lograr un trabajo por presión mayor. Estos mecanismos de adaptación pueden explicarse por la **ley de Laplace.** Aplicada a una esfera (es decir, la configuración aproximada del corazón), dicha ley afirma que la presión se relaciona directamente con la tensión y el grosor de la pared, mientras que guarda una relación inversa con el radio. Así:

$$P = \frac{2HT}{r}$$

donde

P = Presión
H = Grosor (altura)
T = Tensión
r = Radio

En otras palabras, la ley de Laplace para una esfera establece que cuanto mayor sea el grosor de la pared de la esfera (p. ej., ventrículo izquierdo), mayor será la presión que puede generarse. Esto lo demuestra el hecho de que la pared del ventrículo izquierdo es más gruesa que la del ventrículo derecho porque el primero debe desarrollar una presión mayor para expulsar la sangre hacia la aorta.

Asimismo, puede concluirse que el grosor de la pared ventricular aumentará a modo de mecanismo compensador si el ventrículo tiene la necesidad de bombear contra una presión aórtica aumentada (p. ej., hipertensión). De este modo, en la hipertensión sistémica, el ventrículo izquierdo se hipertrofia; en la hipertensión pulmonar, el ventrículo derecho se hipertrofia. Por desgracia, este tipo de hipertrofia ventricular compensadora puede conducir también a insuficiencia ventricular, y a la larga resultar nociva o incluso mortal.

MEDICIÓN DEL GASTO CARDÍACO. PRINCIPIO DE FICK

Ya se ha *definido* anteriormente al gasto cardíaco como el volumen de sangre expulsado por el ventrículo izquierdo por unidad de tiempo. Se *calcula* como el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca y puede *medirse* aplicando el principio de Fick, cuya suposición fundamental es que, en el estado de equilibrio, el gasto cardíaco de los ventrículos izquierdo y derecho es el mismo.

El **principio de Fick** afirma que hay *conservación de la masa,* un concepto que puede aplicarse a la utilización del O_2 por el organismo. En el estado de equilibrio, la tasa de O_2 consumido por el organismo debe ser igual a la cantidad de O_2 que abandona los pulmones por la vena pulmonar menos la cantidad de O_2 que regresa a los pulmones por la arteria pulmonar. Cada uno de estos parámetros puede medirse. El consumo de O_2 total puede determinarse directamente. La cantidad de O_2 en las venas pulmonares es el flujo sanguíneo pulmonar multiplicado por el contenido de O_2 de la sangre venosa pulmonar. Del mismo modo, la cantidad de O_2 que regresa a los pulmones a través de la arteria pulmonar es el flujo sanguíneo pulmonar multiplicado por el contenido de O_2 de la sangre arterial pulmonar. Recuérdese que el flujo sanguíneo pulmonar es el gasto cardíaco de la parte derecha del corazón y es igual al gasto cardíaco de la parte izquierda del corazón. Así, la expresión matemática de lo anterior es como sigue:

$$\text{Consumo de } O_2 = \text{Gasto cardíaco} \times [O_2]_{\text{vena pulmonar}} - \text{Gasto cardíaco} \times [O_2]_{\text{arteria pulmonar}}$$

o, *reordenando para resolver el gasto cardíaco:*

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{\text{Consumo de } O_2}{[O_2]_{\text{vena pulmonar}} - [O_2]_{\text{arteria pulmonar}}}$$

donde

Gasto cardíaco = Gasto cardíaco (ml/min)

Consumo de O_2 = Consumo de O_2 en todo el organismo (ml O_2/min)

$[O_2]_{\text{vena pulmonar}}$ = Contenido de O_2 de la sangre venosa pulmonar (ml O_2/min)

$[O_2]_{\text{arteria pulmonar}}$ = Contenido de O_2 de la sangre arterial pulmonar (ml O_2/min)

El consumo de O_2 total del cuerpo en un varón de 70 kg es normalmente de 250 ml/min. El contenido de O_2 de la sangre venosa pulmonar puede medirse obteniendo una muestra de sangre de una arteria periférica (ya que los tejidos no han consumido todavía nada del O_2 añadido a la sangre en los pulmones). El contenido de O_2 de la sangre arterial pulmonar es igual al de la sangre venosa mixta, de la cual puede extraerse una muestra de sangre en la arteria pulmonar propiamente dicha o bien del ventrículo derecho.

PROBLEMA DE MUESTRA. Un hombre mantiene un consumo de O_2 en reposo de 250 ml O_2/min, un contenido de O_2 en la arteria femoral de 0,20 ml O_2/ml de sangre, y un contenido de O_2 en la arteria pulmonar de 0,15 ml O_2/ml de sangre. *¿Cuál es el gasto cardíaco?*

SOLUCIÓN. Para calcular el gasto cardíaco utilizando el principio de Fick es preciso conocer los valores siguientes: consumo de O_2 corporal total, contenido de O_2 venoso pulmonar (en este ejemplo, el contenido de O_2 arterial femoral) y el contenido de O_2 arterial pulmonar:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{\text{Consumo de } O_2}{[O_2]_{\text{vena pulmonar}} - [O_2]_{\text{arteria pulmonar}}}$$

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{250 \text{ ml } O_2/\text{min}}{0{,}20 \text{ ml } O_2/\text{ml sangre} - 0{,}15 \text{ ml } O_2/\text{ml sangre}}$$

$$= 5.000 \text{ ml/min}$$

El principio de Fick no sólo puede aplicarse para el cálculo del gasto cardíaco (esencialmente el flujo sanguíneo a la totalidad del organismo), sino también al flujo sanguíneo a órganos concretos. Por ejemplo, puede medirse el flujo sanguíneo renal dividiendo el consumo de O_2 de los riñones por la diferencia en el contenido de O_2 de la sangre arterial renal y la sangre venosa renal.

Ciclo cardíaco

La figura 4-25 representa los fenómenos mecánicos y eléctricos que tienen lugar durante un **ciclo cardíaco.** El ciclo se divide en siete fases (fig. 4-25, A-G) que están separadas en la figura por líneas verticales. El ECG señala los fenómenos eléctricos del ciclo cardíaco. También se representan simultáneamente la presión y el volumen del ventrículo izquierdo, las presiones aórtica y de la aurícula izquierda, así como los ruidos cardíacos. Los momentos en los que se abren y se cierran las válvulas mitral y aórtica están señalados con flechas.

La mejor forma de estudiar la figura 4-25 es verticalmente y una fase cada vez, de modo que puedan correlacionarse todos los parámetros cardiovasculares en una fase concreta del ciclo. Puede utilizarse el ECG como marcador de tiempo y de fenómenos. El ciclo comienza con la despolarización y la contracción de las aurículas. Puede usarse la tabla 4-5 junto con la figura 4-25 para aprender la secuencia de fenómenos del ciclo cardíaco.

SÍSTOLE AURICULAR (A)

La sístole auricular es la contracción auricular y está precedida por la **onda P** en el ECG, que señala la despolarización de las aurículas. La **contracción de la aurícula izquierda** produce un aumento de la presión en dicha aurícula. Cuando este incremento en la presión auricular se refleja de vuelta a las venas, aparece en el registro del pulso venoso como la **onda a.** Durante esta fase, el ventrículo izquierdo está relajado y, dado que la válvula mitral (válvula AV del lado izquierdo del corazón) está abierta, el ventrículo se llena de sangre procedente de la aurícula, incluso antes de la sístole auricular. La sístole auricular aumenta aún más el volumen ventricular, ya que la sangre es impulsada activamente desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral abierta. El pequeño cambio de presión del ventrículo izquierdo refleja este volumen adicional añadido al ventrículo desde la sístole auricular. El **cuarto ruido cardíaco (S_4)** no es audible en los adultos sanos, aunque puede escucharse en situación de hipertrofia ventricular, en la que disminuye la distensibilidad del ventrículo. Cuando está presente, el S_4 coincide con la contracción auricular. El ruido está provocado por la contracción de la aurícula contra un ventrículo endurecido, tratando de llenarlo.

CONTRACCIÓN VENTRICULAR ISOVOLUMÉTRICA (B)

La contracción ventricular isovolumétrica comienza durante el complejo QRS, que representa la activación eléctrica de los ventrículos. Cuando se contrae el ventrículo izquierdo, empieza a aumentar la presión en dicho ventrículo. En cuanto la presión en el ventrículo izquierdo excede a la presión de la aurícula izquierda, la **válvula mitral se cierra** (en el lado derecho del corazón se cierra la válvula tricúspide). El cierre de las válvulas AV genera el **primer ruido cardíaco (S_1),** que puede desdoblarse porque la válvula mitral se cierra ligeramente antes que la válvula tricúspide.

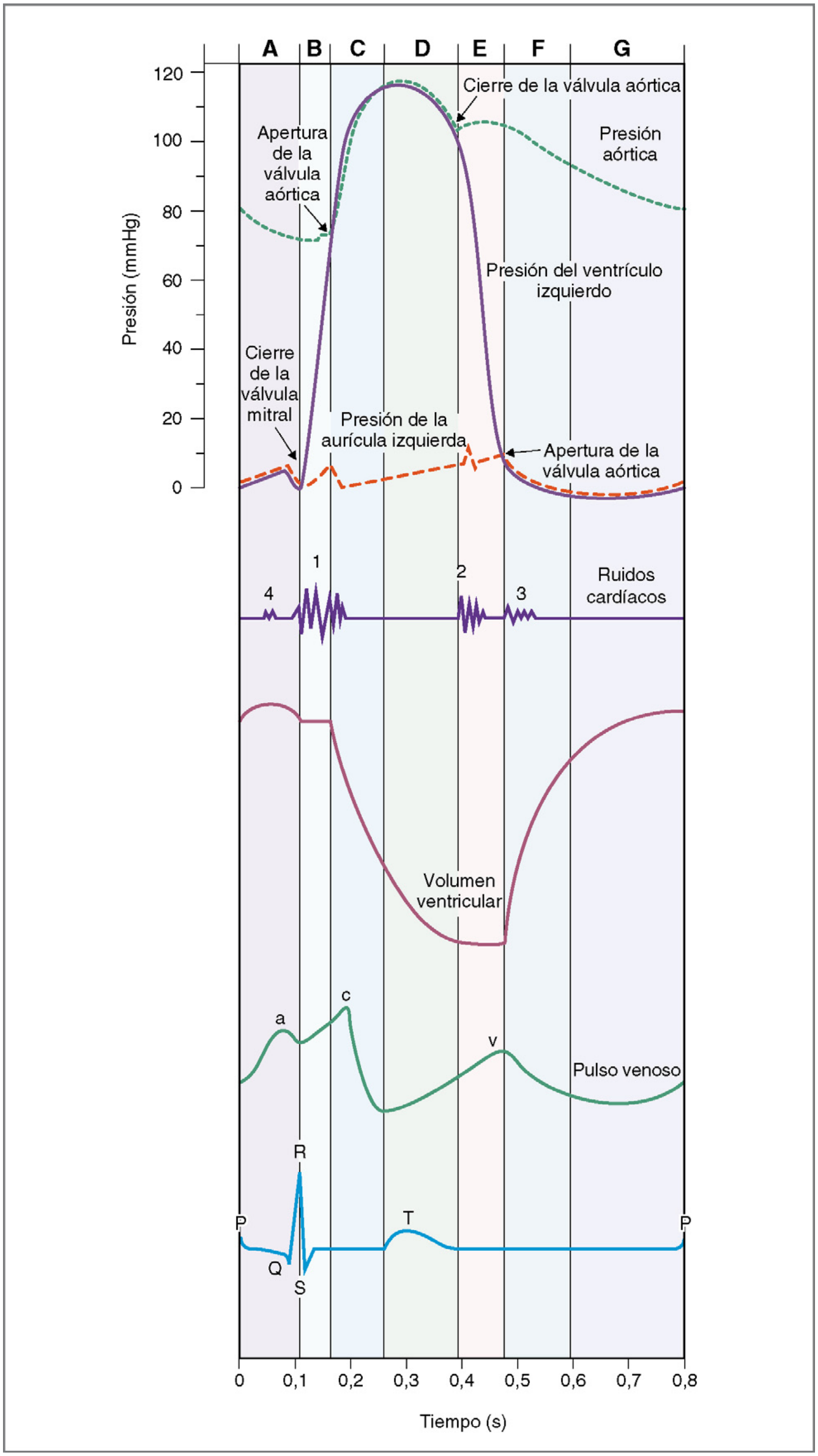


Figura 4-25 **El ciclo cardíaco.** Se muestran los fenómenos mecánicos y eléctricos que se producen durante un ciclo. Sístole auricular *(A)*; contracción ventricular isovolumétrica *(B)*; eyección ventricular rápida *(C)*; disminución de la eyección ventricular *(D)*; relajación ventricular isovolumétrica *(E)*; llenado ventricular rápido *(F)*; disminución del llenado ventricular (diástasis) *(G)*.

Tabla 4-5 Fenómenos del ciclo cardíaco

Fase del ciclo cardíaco*	Fenómenos principales	Electrocardiograma	Válvulas	Ruidos cardíacos
Sístole auricular (A)	Contracción de las aurículas Fase final del llenado ventricular	Onda P Intervalo PR	—	Cuarto ruido cardíaco
Contracción ventricular isovolumétrica (B)	Contracción de los ventrículos Aumento de la presión ventricular El volumen ventricular permanece constante (todas las válvulas están cerradas)	Complejo QRS	Cierre de la válvula mitral	Primer ruido cardíaco
Eyección ventricular rápida (C)	Contracción de los ventrículos La presión ventricular aumenta y alcanza su máximo Los ventrículos expulsan sangre hacia las arterias El volumen ventricular disminuye La presión aórtica aumenta y alcanza su máximo	Segmento ST	Apertura de la válvula aórtica	—
Eyección ventricular disminuida (D)	Los ventrículos expulsan sangre hacia las arterias (ritmo más lento) El volumen ventricular alcanza su mínimo La presión aórtica empieza a disminuir a medida que la sangre fluye hacia las arterias	Onda T	—	—
Relajación ventricular isovolumétrica (E)	Ventrículos relajados La presión ventricular disminuye El volumen ventricular se mantiene constante	—	Cierre de la válvula aórtica	Segundo ruido cardíaco
Llenado ventricular rápido (F)	Los ventrículos se relajan Los ventrículos se llenan pasivamente con sangre procedente de las aurículas El volumen ventricular aumenta Presión ventricular baja y constante	—	Apertura de la válvula mitral	Tercer ruido cardíaco
Disminución del llenado ventricular o diástasis (G)	Ventrículos relajados Fase final del llenado ventricular	—	—	—

*Las fases rotuladas del ciclo cardíaco se corresponden con las fases de la figura 4-25.

La presión ventricular aumenta de manera notable durante esta fase, pero el volumen ventricular permanece constante, ya que todas las válvulas están cerradas (la válvula aórtica ha permanecido cerrada desde el ciclo anterior).

EYECCIÓN VENTRICULAR RÁPIDA (C)

El ventrículo continúa contrayéndose y la presión ventricular alcanza su valor máximo. Cuando la presión ventricular excede a la de la presión aórtica, la **válvula aórtica se abre.** En este momento, la sangre es expulsada rápidamente desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta a través de la válvula aórtica abierta, impulsada por el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. La mayor parte del volumen sistólico se expulsa durante la eyección ventricular rápida, disminuyendo de forma notable el volumen ventricular. A la vez, aumenta la presión aórtica como resultado del gran volumen de sangre que se añade súbitamente a la aorta. Durante esta fase comienza el llenado de las aurículas y la presión de la aurícula izquierda aumenta lentamente a medida que la sangre va regresando hacia el lado izquierdo del corazón desde la circulación pulmonar. Por supuesto, esta sangre se expulsará desde el lado izquierdo del corazón en el *ciclo siguiente*. El final de esta fase coincide con el final del segmento ST (o con el comienzo de la onda T) en el ECG y con el final de la contracción ventricular.

EYECCIÓN VENTRICULAR DISMINUIDA (D)

Durante la eyección ventricular disminuida, los ventrículos empiezan a repolarizarse, lo que puede distinguirse en el ECG por el inicio de la **onda T.** La presión ventricular desciende porque los ventrículos dejan de contraerse. Como la válvula aórtica sigue abierta, continúa expulsándose sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta, aunque con un ritmo menor; el volumen ventricular también continúa disminuyendo, pero a un ritmo reducido. Aunque continúa llegando sangre a la aorta desde el ventrículo izquierdo, la sangre va «fugándose» hacia el árbol arterial a un ritmo incluso más rápido, provocando que descienda la presión aórtica. La presión de la aurícula izquierda sigue aumentando a medida que va regresando sangre al lado izquierdo del corazón procedente de los pulmones.

RELAJACIÓN VENTRICULAR ISOVOLUMÉTRICA (E)

La relajación ventricular isovolumétrica comienza una vez que los ventrículos están completamente repolarizados, lo que en el ECG está señalado por el final de la onda T. Como el ventrículo izquierdo está relajado, la presión dentro de dicho ventrículo desciende de forma notable. Cuando la presión del ventrículo izquierdo disminuye por debajo del valor de la presión aórtica, la **válvula aórtica se cierra.** El cierre de la válvula aórtica se produce poco antes que el de la válvula pulmonar, produciendo el **segundo ruido cardíaco (S_2).** La inspiración retrasa el cierre de la válvula pulmonar y provoca el **desdoblamiento** del segundo ruido cardíaco; es decir, durante la inspiración, la válvula pulmonar se cierra *claramente después* que la válvula aórtica. El desdoblamiento se produce durante la inspiración, porque el descenso asociado en la presión intratorácica produce el incremento del retorno venoso al lado derecho del corazón. El aumento resultante en el volumen telediastólico del ventrículo derecho da lugar a un aumento en el volumen sistólico del ventrículo derecho mediante el mecanismo de Frank-Starling y prolonga el tiempo de eyección del ventrículo derecho; dicha prolongación retrasa el cierre de la válvula pulmonar con respecto al de la aórtica. En el punto en el que se cierra la válvula aórtica, la curva de la presión aórtica muestra un pequeño cambio denominado **hendidura o incisura dícrota.** Como todas las válvulas están cerradas de nuevo, no puede expulsarse sangre desde el ventrículo izquierdo, ni el ventrículo izquierdo puede llenarse de sangre procedente de la aurícula. Por tanto, durante esta fase el volumen ventricular se mantiene constante (isovolumétrico).

LLENADO VENTRICULAR RÁPIDO (F)

Cuando la presión ventricular desciende hasta su valor más bajo (y ligeramente menor que la presión de la aurícula izquierda), la **válvula mitral se abre.** Entonces el ventrículo empieza a llenarse de sangre procedente de la aurícula izquierda y el volumen ventricular empieza a aumentar con rapidez. No obstante, la presión ventricular se mantiene baja porque el ventrículo sigue estando relajado y distensible. (La elevada distensibilidad del ventrículo significa que puede añadírsele volumen sin que se modifique la presión.) El flujo de sangre rápido desde las aurículas a los ventrículos es el responsable del **tercer ruido cardíaco (S_3),** normal en los niños, si bien no es audible en adultos sanos; la presencia de S_3 en los adultos de edad mediana o avanzada indica una sobrecarga de volumen, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva o en la insuficiencia o regurgitación mitral o tricuspídea avanzadas. Durante esta fase (y durante el resto del ciclo cardíaco), la presión aórtica disminuye a medida que la sangre va discurriendo desde la aorta hacia el interior del árbol arterial, hasta las venas y a continuación de vuelta al corazón.

LLENADO VENTRICULAR DISMINUIDO (G)

El llenado ventricular disminuido o **diástasis** es la fase más larga del ciclo cardíaco y abarca la porción final del llenado ventricular, que se produce a un ritmo más lento que en la fase previa. El final de la diástasis señala el final de la diástole, momento en el que el volumen ventricular es igual al volumen telediastólico.

Los cambios en la frecuencia cardíaca alteran el tiempo disponible para la diástasis, ya que es la fase del ciclo cardíaco de mayor duración. Por ejemplo, los incrementos en la frecuencia cardíaca reducen el intervalo hasta la onda P siguiente (esto es, el ciclo siguiente) y disminuyen, o incluso eliminan esta porción final del llenado ventricular. Si la diástasis disminuye por un incremento en la frecuencia cardíaca de este tipo, el llenado ventricular se verá afectado, disminuirá el volumen telediastólico y, como consecuencia, también se reducirá el volumen sistólico (recuérdese la relación de Frank-Starling).

Relaciones entre el gasto cardíaco y el retorno venoso

En las secciones previas se ha insistido en que uno de los factores de mayor influencia sobre el gasto cardíaco es el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. A su vez, este volumen depende del retorno venoso, que determina también la presión de la aurícula derecha. Así, *no sólo* hay una relación entre el gasto cardíaco y el volumen telediastólico, sino *también* entre el gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha.

El gasto cardíaco y el retorno venoso pueden explorarse por separado como una función de la presión de la aurícula derecha. Estas relaciones independientes pueden combinarse también en un solo gráfico para visualizar la interrelación normal entre el gasto cardíaco y el retorno venoso (v. fig. 4-25). Pueden combinarse ambas gráficas para predecir los efectos de los cambios en varios parámetros cardiovasculares como el gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha.

CURVA DE FUNCIÓN CARDÍACA

La curva de función cardíaca o curva del gasto cardíaco que se muestra en la figura 4-26 se basa en la **relación de Frank-Starling** para el ventrículo izquierdo. La curva de función cardíaca es un diagrama de la relación entre el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo y la presión de la aurícula derecha. De nuevo, recuérdese que la presión en la

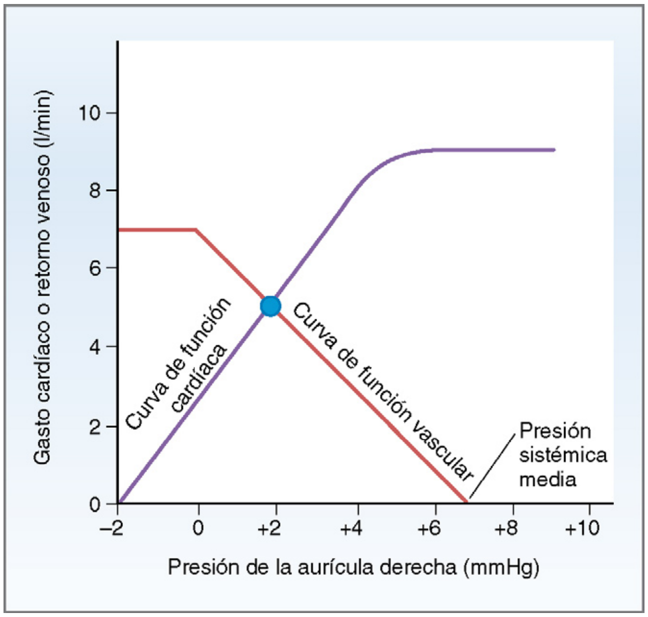


Figura 4-26 **Curvas de función cardíaca y vascular.** La curva de función cardíaca es el gasto cardíaco en función de la presión de la aurícula derecha. La curva de función vascular es el retorno venoso en función de la presión de la aurícula derecha. Las curvas se cruzan en el punto operativo del estado de equilibrio *(círculo lleno),* donde el gasto cardíaco y el retorno venoso son iguales.

aurícula derecha está relacionada con el retorno venoso, el volumen telediastólico y la longitud telediastólica de la fibra: a medida que aumenta el retorno venoso, aumenta la presión en la aurícula derecha y aumentan el volumen telediastólico y la longitud telediastólica de la fibra. Los incrementos en la longitud telediastólica de la fibra dan lugar a un aumento del gasto cardíaco. De este modo, en el estado de equilibrio, el volumen de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo a modo de gasto cardíaco iguala o se equipara con el volumen de sangre que recibe en el retorno venoso.

Los incrementos en el volumen telediastólico (es decir, la presión de la aurícula derecha) dan lugar a aumentos en el gasto cardíaco mediante el mecanismo de Frank-Starling. No obstante, esta «equiparación» sólo se produce *hasta un punto concreto:* cuando la presión en la aurícula derecha alcanza un valor de aproximadamente 4 mmHg, el gasto cardíaco deja de ir a la par con el retorno venoso y la curva de la función cardíaca se estabiliza. Este valor máximo del gasto cardíaco se cifra en 9 l/min.

CURVA DE FUNCIÓN VASCULAR

La curva de la función vascular o curva del retorno venoso, que se muestra en la figura 4-26, representa la relación entre el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha. El retorno venoso es el flujo de sangre a través de la circulación sistémica y de vuelta al lado derecho del corazón. La *relación inversa* entre el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha se explica así: el retorno venoso que regresa al lado derecho del corazón, como todo el flujo sanguíneo, es impulsado por un gradiente de presión. Cuanto menor sea la presión en la aurícula derecha, mayor será el gradiente de presión entre las arterias sistémicas y la aurícula derecha y mayor será el retorno venoso. De este modo, a medida que aumenta la presión en la aurícula derecha, disminuye este gradiente de presión, así como el retorno venoso.

La **rodilla** (porción plana) de la curva de la función vascular se produce en los valores negativos de la presión de la aurícula derecha. En dichos valores negativos, las venas se colapsan e impiden que el flujo de sangre regrese al corazón. Aunque el gradiente de presión ha aumentado (es decir, a medida que la presión en la aurícula derecha se vuelve negativa), el retorno venoso se estabiliza porque las venas se han colapsado.

Presión sistémica media

La presión sistémica media es el valor de la presión en la aurícula derecha al cual el retorno venoso es nulo. Es el punto en el que la curva de función vascular cruza el eje X (es decir, donde el retorno venoso es cero y la presión en la aurícula derecha se encuentra en su valor máximo). La **presión sistémica media** o presión circulatoria media es la presión que se mediría a lo largo del sistema cardiovascular si el corazón se detuviese. En estas condiciones, la presión debería ser la misma a lo largo de toda la vasculatura y, por definición, sería igual a la presión sistémica media. Cuando las presiones son iguales a lo largo de toda la vasculatura, no hay flujo sanguíneo y, por tanto, el retorno venoso es cero (ya que no hay gradiente de presión o fuerza de impulso).

Dos factores influyen en el valor de la presión sistémica media: (1) el **volumen sanguíneo,** y (2) la **distribución de la sangre** entre el volumen sin tensión y el volumen con tensión. A su vez, el valor de la presión sistémica media determina el punto de intersección (flujo cero) de la curva de función vascular con el eje X.

En la figura 4-27 se revisan los conceptos de volumen con y sin tensión, relacionándolos con la presión sistémica

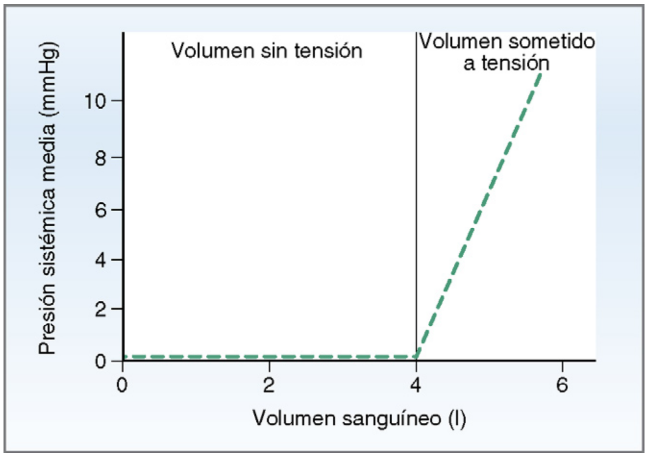


Figura 4-27 **Efecto de los cambios en el volumen sometido a tensión sobre la presión sistémica media.** El volumen sanguíneo total es la suma del volumen no sometido a tensión (en las venas) y el volumen sometido a tensión (en las arterias). Los incrementos en el volumen sometido a tensión dan lugar a aumentos en la presión sistémica media.

media. El **volumen sin tensión** (considerado como el *volumen contenido en las venas*) es el volumen de sangre de la vasculatura que no produce presión. El **volumen con tensión** (considerado como el *volumen contenido en las arterias*) es el volumen que produce presión mediante el estiramiento de las fibras elásticas en las paredes de los vasos sanguíneos.

♦ Considérese el efecto de un **volumen sanguíneo cambiante** sobre la presión sistémica media. Cuando el volumen de sangre oscila entre 0 y 4 l, toda la sangre estará contenida en el volumen sin tensión (las venas) sin generar presión, y la presión sistémica media será nula. Cuando el volumen de sangre es mayor de 4 l, parte de la sangre estará en el volumen con tensión (las arterias) y se generará presión. Por ejemplo, si el volumen de sangre total es de 5 l, 4 l estarán en el volumen sin tensión sin generar presión y 1 l estará en el volumen con tensión, generando una presión de aproximadamente 7 mmHg (en la gráfica, una lectura de presión sistémica media de 7 mmHg con un volumen sanguíneo de 5 l).

Debería quedar claro cómo los cambios en el volumen sanguíneo pueden modificar la presión sistémica media (v. fig. 4-26). Si **aumenta el volumen sanguíneo,** el volumen sin tensión no se modificará (si ya está completamente lleno), mientras que el volumen sometido a tensión sí aumentará. En este caso, también aumenta la presión sistémica media, y la curva de la función vascular y su punto de intersección con el eje X se desplazan hacia la derecha. Si **disminuye el volumen sanguíneo,** disminuirá el volumen sometido a tensión, y la presión sistémica media y la curva de la función vascular y su punto de intersección se desplazarán hacia la izquierda.

♦ La **redistribución de la sangre** entre el volumen sin tensión y el volumen con tensión también produce cambios en la presión sistémica media. Por ejemplo, si **disminuye la distensibilidad de las venas** (p. ej., venoconstricción), podrán contener menos sangre y ésta se desplazará desde el volumen sin tensión al volumen con tensión. Aunque el volumen sanguíneo total permanezca invariable, el desplazamiento de sangre incrementa la presión sistémica media y desplaza la curva de función vascular hacia la derecha. Por el contrario, si **aumenta la distensibilidad de las venas** (p. ej., venodilatación), podrán contener más sangre. De este modo, aumentará el volumen sin tensión, disminuirá el volumen con tensión y la presión sistémica media, y la curva de función vascular se desplazará hacia la izquierda.

En resumen, el incremento del volumen sanguíneo y la disminución de la distensibilidad de las venas hacen que aumente la presión sistémica media y provoca un desplazamiento hacia la derecha de la curva de función vascular. La disminución del volumen sanguíneo y el aumento de la distensibilidad de las venas dan lugar al descenso en la presión sistémica media y al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de función vascular.

Pendiente de la curva de función vascular

Si la presión sistémica media es fina o constante, puede modificarse la pendiente de la curva de función vascular rotándola. La pendiente de la curva de función vascular está determinada por la **resistencia periférica total (RPT).** Recuérdese que la RPT está determinada principalmente por la resistencia de las arteriolas. El efecto de la RPT sobre el retorno venoso y sobre la curva de función vascular se explica del modo siguiente (v. fig. 4-26):

♦ El **descenso en la RPT** da lugar a una rotación *dextrógira* (en el sentido de las agujas del reloj) de la curva de la función vascular. La rotación dextrógira significa que, para una presión concreta de la aurícula derecha, aumenta el retorno venoso. En otras palabras, la disminución de la resistencia de las arteriolas (disminución de la RPT) *facilita* que la sangre fluya desde el lado arterial al lado venoso de la circulación y de vuelta al corazón.

♦ Un **incremento en la RPT** da lugar a una rotación *levógira* (en el sentido contrario a las agujas del reloj) de la curva de la función vascular. La rotación levógira significa que, para una presión concreta de la aurícula derecha, el retorno venoso disminuye. Es decir, el aumento de la resistencia de las arteriolas (aumento de la RPT) *dificulta* el flujo de la sangre desde el lado arterial al lado venoso de la circulación y de vuelta al corazón.

COMBINACIÓN DE LAS CURVAS DE FUNCIÓN CARDÍACA Y VASCULAR

La interacción entre el gasto cardíaco y el retorno venoso puede visualizarse combinando las curvas de función cardíaca y vascular (v. fig. 4-26). El punto en el que se cruzan ambas curvas es el punto de equilibrio u operativo exclusivo del sistema en el **estado de equilibrio.** En dicho estado, el gasto cardíaco y el retorno venoso son, por definición, iguales en el punto de intersección. ¿Entonces por qué las curvas de función cardíaca y vascular van en direcciones opuestas y por qué tienen relaciones opuestas con la presión de la aurícula derecha?

Las respuestas están en la forma en la que se determinan ambas curvas. La curva de función cardíaca está determinada del modo siguiente: a medida que aumenta la presión en la aurícula derecha y el volumen telediastólico, va incrementándose la longitud de la fibra ventricular, lo que conduce a un aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco. Cuanto mayor sea la presión en la aurícula derecha, mayor será el gasto cardíaco, según la relación de Frank-Starling para el corazón.

La curva de la función vascular está determinada del modo siguiente: a medida que disminuye la presión en la aurícula derecha, aumenta el retorno venoso, ya que el gradiente de presión que impulsa a la sangre de vuelta al corazón es mayor. Cuanto menor sea la presión en la aurícula derecha, mayor será el retorno venoso.

Centrémonos ahora en las dudas. Hemos establecido que las curvas de función cardíaca y vascular tienen relaciones opuestas con la presión en la aurícula derecha. ¿Cómo puede ocurrir esto si el gasto cardíaco y el retorno venoso son siempre iguales? Cuando se representan sobre una gráfica el gasto cardíaco y el retorno venoso simultáneamente en función de la presión de la aurícula derecha, se cortan en un valor único de presión de la aurícula derecha (v. fig. 4-26). En dicho valor de la presión auricular derecha, el gasto cardíaco es igual al retorno venoso y, por definición, es el punto operativo del estado de equilibrio en el que funciona el sistema. Este valor único de presión de la aurícula derecha satisface las relaciones del gasto cardíaco y del retorno venoso.

Combinando estas dos curvas se consigue una herramienta de suma utilidad para predecir los **cambios que se producirán en el gasto cardíaco** cuando se alteren diversos parámetros cardiovasculares. El gasto cardíaco puede alterarse mediante cambios en la curva de función cardíaca, por cambios en la curva de función vascular o por cambios simultáneos en ambas curvas. La premisa básica de este enfoque es que, tras dicho cambio, el sistema se desplazará a un **estado de equilibrio nuevo.** En dicho estado el punto operativo en el que se cruzarán las curvas de función cardíaca y vascular se modificará. Este nuevo punto operativo nos dice dónde están el gasto cardíaco *nuevo* y el retorno venoso *nuevo* en el estado de equilibrio *nuevo*.

Los cambios en el gasto cardíaco pueden deberse a cualquiera de los mecanismos siguientes: (1) Efectos inotrópicos negativos o positivos que alteren la curva de función cardíaca. (2) Cambios en el volumen sanguíneo o en la distensibilidad venosa que alteren la curva de función vascular al modificar la presión sistémica media. (3) Cambios en la RPT que alteren las curvas de función cardíaca y vascular.

Efectos inotrópicos

Los fármacos inotrópicos modifican la curva de función cardíaca (fig. 4-28). Recuérdese que los inotrópicos positivos dan lugar a un aumento de la contractilidad para un volumen telediastólico concreto (o para una presión concreta de la aurícula derecha), mientras que los fármacos inotrópicos negativos producen un descenso de la contractilidad.

- El efecto de una **sustancia inotrópica positiva** (p. ej., ouabaína, digitálicos o digoxina) sobre la curva de función cardíaca se muestra en la figura 4-28A. Las sustancias inotrópicas positivas dan lugar al aumento de la contractilidad, del volumen sistólico y del gasto cardíaco para cualquier valor de presión en la aurícula derecha. De este modo, la curva de función cardíaca se desplaza hacia arriba, mientras que la curva de función vascular se mantiene inalterada. El punto de intersección (punto del estado de equilibrio) de las dos curvas se ha desplazado en ese momento hacia arriba y hacia la izquierda. En el estado de equilibrio nuevo, **aumenta el gasto cardíaco** y la **presión en la aurícula derecha disminuye.** El descenso en la presión de la aurícula derecha refleja el hecho de que con cada latido se está expulsando una *mayor* cantidad de sangre desde el corazón debido al aumento de la contractilidad y del volumen sistólico.
- La figura 4-28B muestra el efecto de una **sustancia inotrópica negativa.** El efecto es justamente el contrario que el de las sustancias inotrópicas positivas: disminuyen la contractilidad y el gasto cardíaco para cualquier valor de presión en la aurícula derecha. La

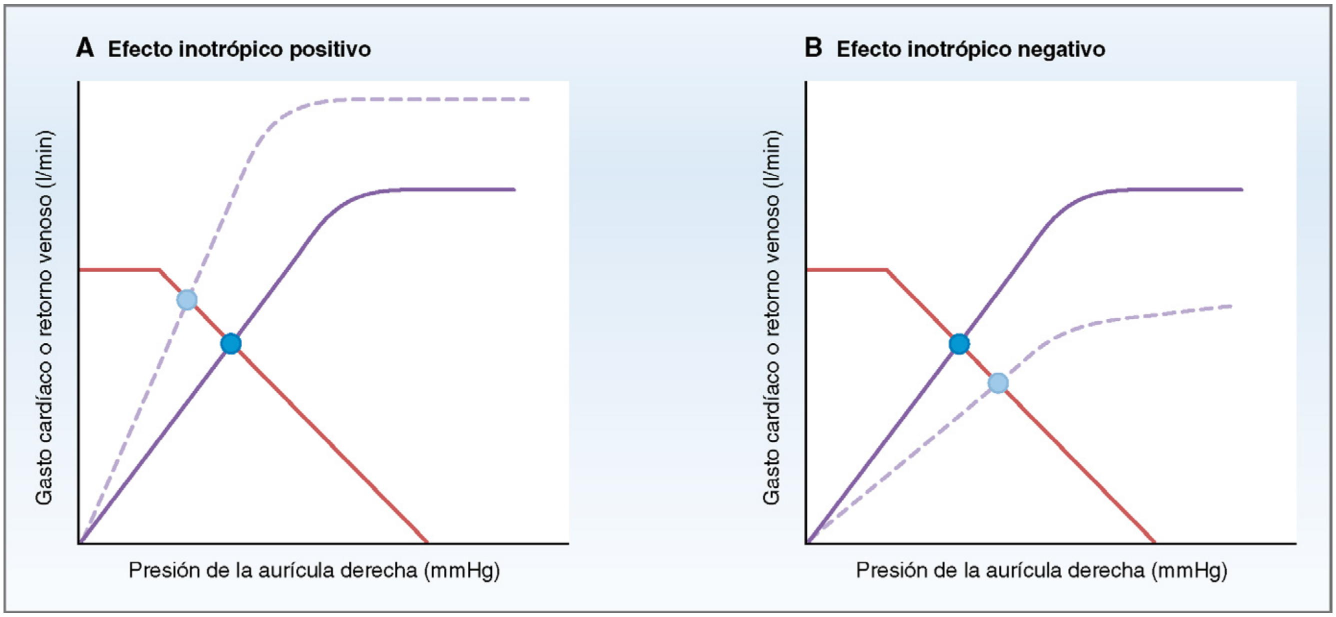


Figura 4-28 Efectos de las sustancias inotrópicas positivas (A) y las inotrópicas negativas (B) sobre las curvas de función cardíaca y vascular. Las *líneas continuas* muestran las relaciones normales, y las *líneas discontinuas* muestran los cambios. El *círculo* que cruza a la línea discontinua muestra el punto operativo en el estado de equilibrio nuevo.

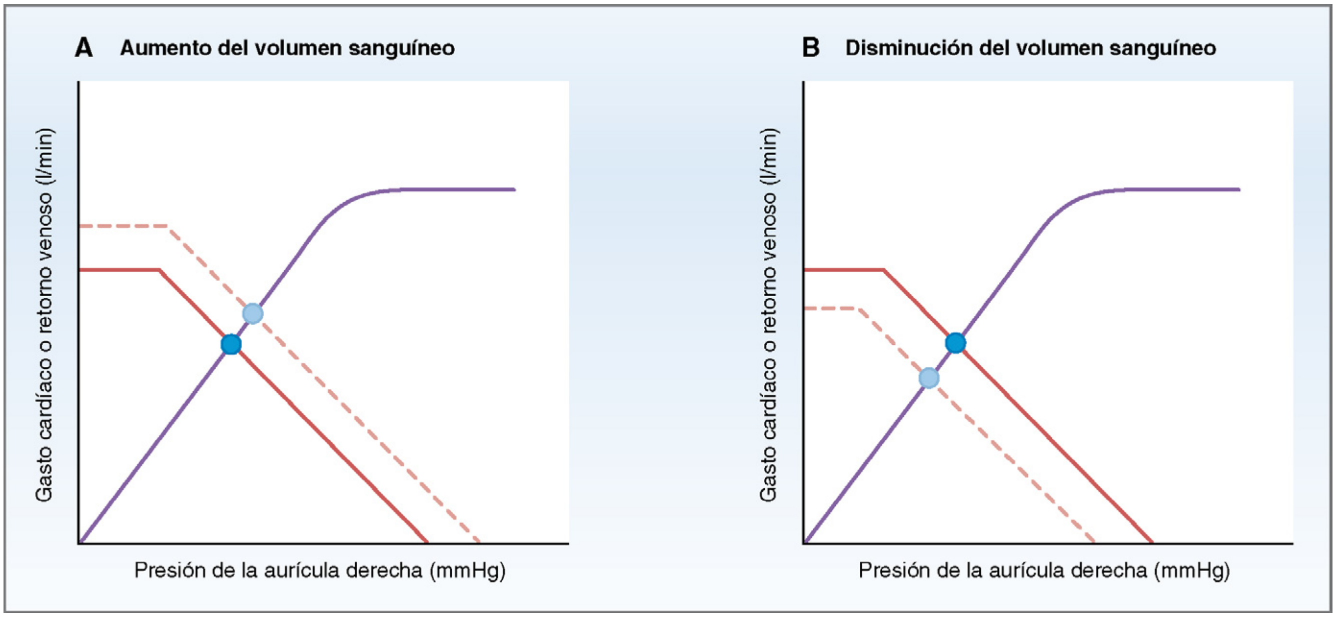


Figura 4-29 **Efectos del aumento del volumen sanguíneo (A) y del descenso en el volumen sanguíneo (B) sobre las curvas de función cardíaca y vascular.** Las *líneas continuas* muestran las relaciones normales y las *líneas discontinuas* muestran los cambios. El *círculo* que cruza la línea discontinua muestra el punto operativo en el estado de equilibrio nuevo.

curva de función cardíaca se desplaza hacia abajo, mientras que la curva de función vascular permanece invariable. En el nuevo estado de equilibrio, **disminuye el gasto cardíaco** y **aumenta la presión en la aurícula derecha,** ya que se expulsa *menos* sangre desde el corazón con cada latido, debido a la disminución de la contractilidad y del volumen sistólico.

Efectos de los cambios en el volumen sanguíneo

Los cambios en el volumen sanguíneo modifican la presión sistémica media y, por tanto, alteran la curva de función vascular (fig. 4-29).

- Los efectos de los **incrementos en el volumen sanguíneo** (p. ej., transfusión) se muestran en la figura 4-29A. Los incrementos en el volumen sanguíneo aumentan el volumen sometido a tensión, y por tanto, aumentan la presión sistémica media. Ésta es el punto en la curva de la función vascular donde el retorno venoso es cero. Los incrementos en el volumen sanguíneo desplazan este punto de intersección hacia la derecha, y por tanto, desplazan la curva hacia la derecha de un modo paralelo. (El desplazamiento es paralelo porque no hay un cambio acompañante en la RPT, que determina la pendiente de la curva de función vascular.) En el nuevo estado de equilibrio, las curvas de función cardíaca y vascular se cruzan en un punto nuevo en el que **tanto el gasto cardíaco como la presión en la aurícula derecha son mayores.**
- Los efectos del **descenso en el volumen sanguíneo** (p. ej., hemorragia) se muestran en la figura 4-29B. El descenso en el volumen de sangre disminuye el volumen sometido a tensión y la presión sistémica media, lo que desplaza la curva de función vascular hacia la izquierda de un modo paralelo. En el nuevo estado de equilibrio **el gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha son menores.**
- Los cambios en la distensibilidad venosa dan lugar a efectos similares a los producidos por los cambios en el volumen sanguíneo. Los **descensos en la distensibilidad venosa** producen un desplazamiento de sangre *fuera* del volumen sin tensión y *hacia* el volumen con tensión, y dan lugar a cambios similares a los ocasionados por incrementos en el volumen sanguíneo, con un desplazamiento paralelo hacia la derecha. Del mismo modo, los **incrementos en la distensibilidad venosa** causan un desplazamiento de la sangre *hacia* el volumen sin tensión y *fuera* del volumen con tensión, y dan lugar a cambios similares a los producidos por un descenso del volumen sanguíneo, con un desplazamiento paralelo hacia la izquierda.

Efectos de los cambios en la resistencia periférica total

Los cambios en la RPT reflejan cambios en el grado de constricción de las arteriolas. Dichos cambios alteran la magnitud con la que la sangre «se mantiene» en el lado arterial de la circulación (es decir, en el volumen con tensión). De este modo, los cambios en la RPT alteran tanto la presión arterial como el retorno venoso al corazón. Por ejemplo, un incremento en la RPT produce un aumento en la presión arterial al restringir el flujo de sangre fuera de las arterias, y simultáneamente, un descenso en el retorno venoso.

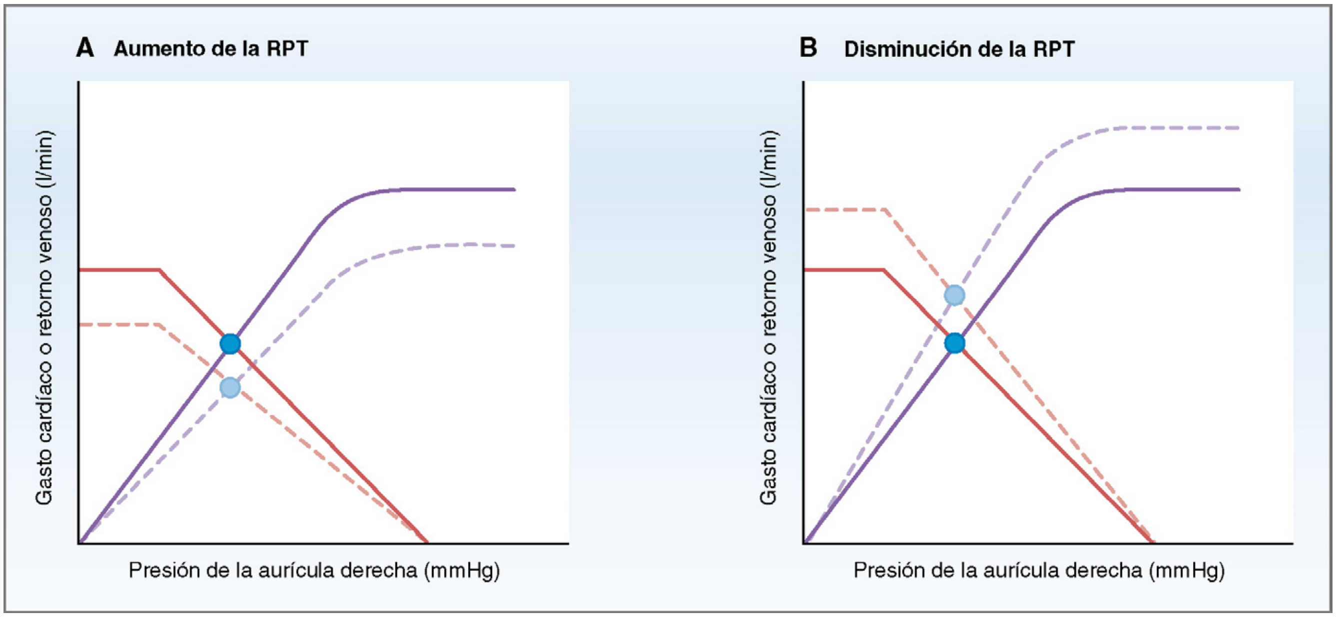


Figura 4-30 Efectos del aumento de la resistencia periférica total (RPT) y del descenso de la RPT sobre las curvas de función cardíaca y vascular. Las *líneas continuas* muestran las relaciones normales y las *líneas discontinuas* muestran los cambios. El *círculo* que cruza a la línea discontinua muestra el punto operativo en el estado de equilibrio nuevo.

Los efectos de los cambios en la RPT sobre las curvas de función cardíaca y vascular son, por tanto, más complicados que los producidos por los cambios en la contractilidad o en el volumen sanguíneo. Los cambios en la RPT modifican *ambas* curvas: la curva de función cardíaca varía por los cambios en la poscarga (presión arterial), mientras que la curva de función vascular varía por los cambios en el retorno venoso (fig. 4-30).

- Los efectos del **incremento en la RPT** (es decir, la constricción de las arteriolas) se muestran en la figura 4-30A. (1) Los incrementos en la RPT dan lugar al aumento en la presión arterial al «mantener» sangre dentro de las arterias. Este incremento en la presión arterial produce un aumento en la poscarga del corazón, con lo cual disminuye el gasto cardíaco. La curva de función cardíaca se desplaza hacia abajo como resultado del aumento de la poscarga. (2) El incremento en la RPT da lugar a una rotación levógira (en el sentido contrario de las agujas del reloj) de la curva de función vascular. Esta rotación significa que regresa menos sangre al corazón para un valor concreto de presión de la aurícula derecha, con lo que disminuye el retorno venoso. (3) La combinación de estos dos cambios se muestra en la figura 4-30A. Las curvas se cruzan en un punto del nuevo estado de equilibrio en el que están reducidos tanto el gasto cardíaco como el retorno venoso.

  En la figura se aprecia que la presión en la aurícula derecha no ha variado. En realidad, el efecto del aumento de la RPT sobre la presión de la aurícula derecha no puede predecirse con facilidad, ya que la RPT tiene efectos diferentes a lo largo de las curvas de función cardíaca y vascular. Un incremento en la RPT disminuye el gasto cardíaco, el cual ***aumenta*** la presión de la aurícula derecha (se bombea menos sangre fuera del corazón). Del mismo modo, un incremento en la RPT ***disminuye*** el retorno venoso, que reduce la presión en la aurícula derecha (menos flujo de sangre de vuelta al corazón). En función de la magnitud relativa de los efectos sobre las curvas de función cardíaca y vascular, la presión de la aurícula derecha puede ser ligeramente mayor, ligeramente menor o bien permanecer invariable. En la figura se muestra esta última opción, que es la posición de compromiso.

- Los efectos del **descenso en la RPT** (es decir, la dilatación de las arteriolas) se muestran en la figura 4-30B. (1) Los descensos en la RPT dan lugar a la disminución de la presión arterial y de la poscarga, con lo que la curva de función cardíaca se desplaza hacia arriba. (2) El descenso en la RPT da lugar a una rotación dextrógira (en el sentido de las agujas del reloj) de la curva de función cardíaca, lo que significa que para una presión concreta de la aurícula derecha regresa más sangre al corazón, con lo que aumenta el retorno venoso. Las curvas se cruzan en un punto del estado de equilibrio nuevo en el que aumentan tanto el gasto cardíaco como el retorno venoso.

  En la figura se muestra la presión de la aurícula derecha, que no varía. Sin embargo, el efecto de la disminución de la RPT sobre la presión de la aurícula derecha no puede predecirse fácilmente, ya que un cambio en la RPT ejerce efectos distintos a lo largo de las curvas de función cardíaca y vascular. Una disminución en la RPT aumenta el retorno venoso, con lo que ***disminuye*** la presión en la aurícula derecha (se bombea más sangre fuera del corazón). Por otra parte, una disminución en la RPT aumenta el retorno venoso, con lo cual ***aumenta*** la presión en la aurícula derecha (aumento del flujo de vuelta al corazón). En función de la magnitud relativa de los efectos, la presión de la aurícula derecha puede aumentar o disminuir ligeramente, o bien permanecer invariable. En esta figura se muestra invariable (posición de compromiso).

Regulación de la presión arterial

La función general del sistema cardiovascular es suministrar sangre a los tejidos para aportar O_2 y nutrientes y eliminar los productos de desecho. El flujo sanguíneo hacia los tejidos es impulsado por la diferencia de presión entre los lados arterial y venoso de la circulación. La **presión arterial media (P_a)** es la fuerza impulsora del flujo de la sangre y debe mantenerse elevada, a un valor constante de aproximadamente **100 mmHg.** Dada la disposición en paralelo de las ramificaciones arteriales de la aorta, la presión en la arteria principal de cada órgano es igual a la P_a. (El flujo sanguíneo hasta cada órgano está regulado entonces independientemente por los cambios en la resistencia de sus arteriolas a través de mecanismos de control locales.)

En este apartado se comentan los mecanismos que ayudan a mantener la P_a en un valor constante. Las bases para esta regulación pueden apreciarse examinando la ecuación para la P_a:

$$P_a = \text{Gasto cardíaco} \times \text{RPT}$$

donde

$$\begin{aligned} P_a &= \text{Presión arterial media (mmHg)} \\ \text{Gasto cardíaco} &= \text{Gasto cardíaco (ml/min)} \\ \text{RPT} &= \text{Resistencia periférica total} \\ &\quad \text{(mmHg/ml/min)} \end{aligned}$$

Obsérvese que la ecuación para la P_a es simplemente una variación de la ecuación para la presión, el flujo y la resistencia utilizada antes en este capítulo. Al inspeccionar la ecuación, se pone de manifiesto que la P_a puede cambiarse modificando el gasto cardíaco (o cualquiera de sus parámetros), modificando la RPT (o cualquiera de sus parámetros) o modificando tanto el gasto cardíaco como la RPT.

Obsérvese que esta ecuación es *engañosamente simple,* ya que el gasto cardíaco y la RPT *no* son variables independientes. En otras palabras, los cambios en la RPT pueden alterar el gasto cardíaco, y los cambios en el gasto cardíaco pueden alterar la RPT. Por tanto, no puede afirmarse que si se duplica la RPT se duplicará también la P_a. (De hecho, cuando se duplica la RPT, el gasto cardíaco casi se divide por la mitad de forma simultánea, y la P_a sólo aumentará de forma modesta.) Del mismo modo, no puede afirmarse que si se divide a la mitad el gasto cardíaco, también se dividirá a la mitad la P_a. (En su lugar, si se divide a la mitad el gasto cardíaco, hay un incremento compensador de la RPT y la P_a disminuirá, pero no se dividirá a la mitad.)

En esta sección se comentan los mecanismos que hacen que la presión arterial mantenga un valor constante. Estos mecanismos monitorizan de cerca la P_a y la comparan con el valor **homeostático** de aproximadamente 100 mmHg. Si la P_a aumenta por encima del valor homeostático o si disminuye por debajo de dicha cifra, el sistema cardiovascular hará ajustes en el gasto cardíaco, en la RPT o en ambos, tratando de que la P_a regrese a su valor homeostático.

La P_a se regula mediante dos sistemas fundamentales. El primero está mediado por el sistema nervioso y se conoce como **reflejo barorreceptor,** y trata de restablecer la P_a hasta su valor homeostático en cuestión de segundos. El segundo sistema está mediado hormonalmente e implica al sistema **renina-angiotensina-aldosterona,** el cual regula la P_a con más lentitud, fundamentalmente por sus efectos sobre el volumen sanguíneo.

REFLEJO BARORRECEPTOR

Los mecanismos barorreceptores son reflejos rápidos mediados por el sistema nervioso que tratan de mantener la presión arterial constante mediante cambios en las eferencias de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos (fig. 4-31). Los sensores de presión o **barorreceptores** se encuentran en el interior de las paredes del seno carotídeo y del arco aórtico y envían información acerca de la presión arterial a los centros vasomotores cardiovasculares en el tronco del encéfalo. A su vez, los centros vasomotores coordinan un cambio en las eferencias del sistema nervioso autónomo para efectuar el cambio deseado en la P_a. De este modo, el arco reflejo consta de sensores de la presión arterial, neuronas aferentes que transportan la información hasta el tronco encefálico, centros situados en el tronco del encéfalo que procesan la información y coordinan la respuesta adecuada y neuronas eferentes, que dirigen los cambios en el corazón y los vasos sanguíneos.

Barorreceptores

Los barorreceptores se encuentran en las paredes del **seno carotídeo,** donde la arteria carótida común se bifurca en las carótidas interna y externa, y en el **arco aórtico.** Los barorreceptores del seno carotídeo son sensibles a los incrementos o las disminuciones en la presión arterial, mientras que los barorreceptores del arco aórtico son sobre todo sensibles a incrementos de la presión arterial.

Los barorreceptores son **mecanorreceptores,** sensibles por tanto a la presión o el estiramiento. De este modo, los cambios en la presión arterial provocan más o menos estiramiento sobre los mecanorreceptores, dando lugar a un cambio en su potencial de membrana. Dicho cambio es un potencial receptor, que aumenta o disminuye la probabilidad de que se disparen potenciales de acción en los nervios eferentes que discurren desde los barorreceptores hasta el tronco encefálico. (Si el potencial receptor es despolarizante, aumenta la frecuencia del potencial de acción; si el potencial receptor es hiperpolarizante, dicha frecuencia disminuye.)

Los incrementos en la presión arterial aumentan el estiramiento sobre los barorreceptores y la frecuencia de descarga en los nervios aferentes. En cambio, las disminuciones en la presión arterial reducen el estiramiento sobre los barorreceptores y la frecuencia de descarga en los nervios aferentes.

Aunque los barorreceptores son sensibles al valor absoluto de la presión, son incluso más sensibles a los *cambios en la presión* y a la *tasa de cambio de la presión*. El estímulo más potente para los barorreceptores es un cambio rápido en la presión arterial.

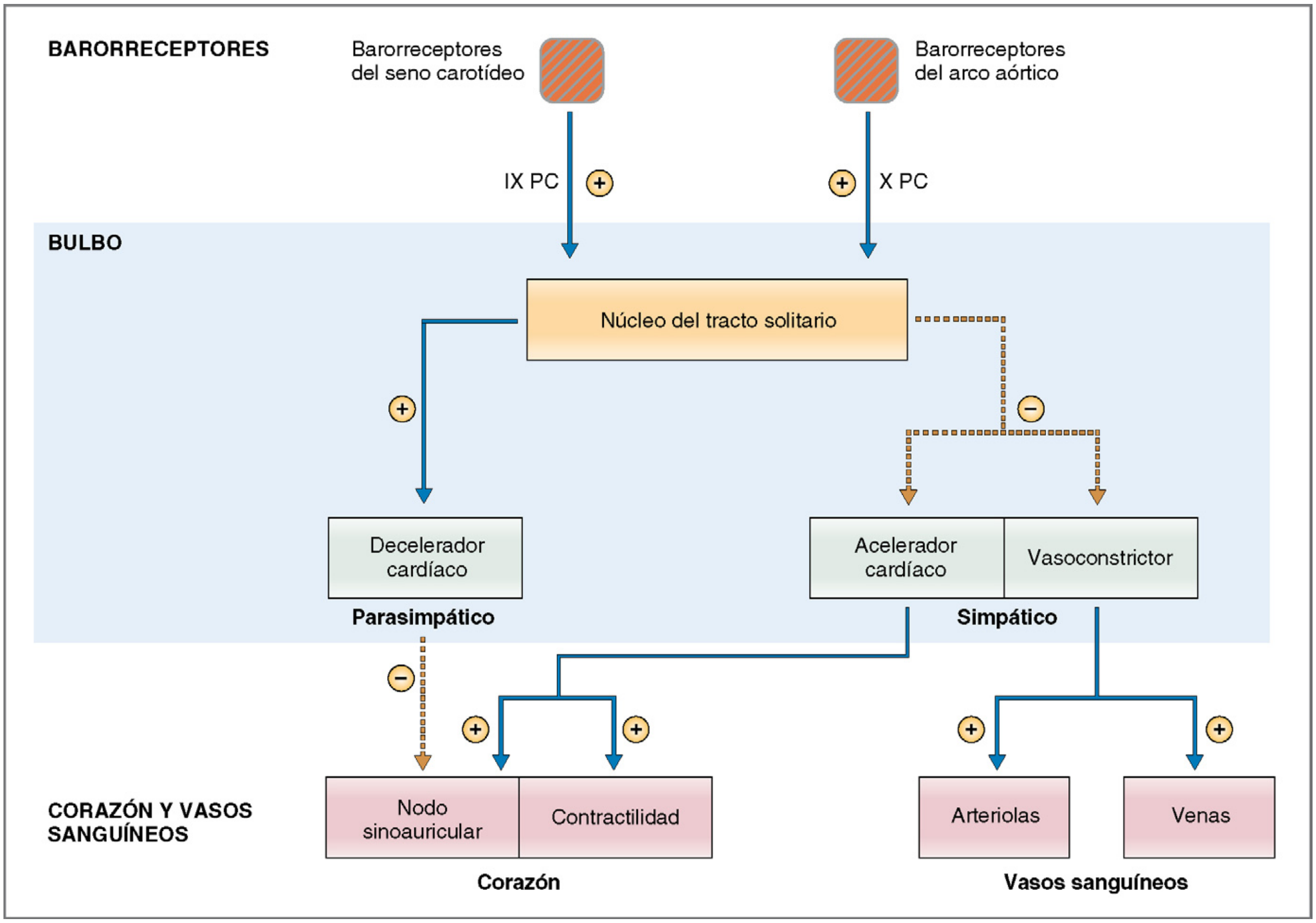

BARORRECEPTORES
Barorreceptores del seno carotídeo
Barorreceptores del arco aórtico
IX PC
+
X PC
+
BULBO
Núcleo del tracto solitario
+
−
Decelerador cardíaco
Acelerador cardíaco
Vasoconstrictor
Parasimpático
Simpático
−
+
+
+
+
CORAZÓN Y VASOS SANGUÍNEOS
Nodo sinoauricular
Contractilidad
Arteriolas
Venas
Corazón
Vasos sanguíneos

Figura 4-31 **Respuesta del reflejo barorreceptor al aumento de la presión arterial.** El símbolo + muestra el incremento en la actividad; el símbolo – muestra el descenso en la actividad; las *líneas discontinuas* muestran las vías inhibidoras.

La sensibilidad de los barorreceptores puede alterarse mediante procesos patológicos. Por ejemplo, en la **hipertensión crónica** (presión arterial elevada), los barorreceptores no «ven» la presión arterial elevada como anormal. En dichos casos, se mantendrá la hipertensión, en lugar de ser corregida por el reflejo barorreceptor. El mecanismo de este defecto es una disminución en la sensibilidad de los barorreceptores ante los aumentos en la presión arterial o un aumento en el valor homeostático de la presión arterial de los centros del tronco encefálico.

La información procedente de los barorreceptores del seno carotídeo es transportada hasta el tronco del encéfalo por el **nervio del seno carotídeo,** que se une al nervio glosofaríngeo (IX PC). La información procedente de los barorreceptores del arco aórtico es transportada al tronco del encéfalo por el **nervio vago (X PC).**

Centros cardiovasculares del tronco encefálico

Los centros cardiovasculares del tronco encefálico se encuentran en las formaciones reticulares del **bulbo** y en el tercio inferior de la **protuberancia.** Estos centros funcionan de manera coordinada, recibiendo información de la presión arterial desde los barorreceptores y a continuación dirigiendo los cambios en la información de salida de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático para corregir la presión arterial en función de las necesidades.

Como ya se ha descrito, la presión arterial es percibida por los barorreceptores en el seno carotídeo y en el arco aórtico. La información aferente relativa a la presión arterial es enviada entonces hasta el bulbo a través de los nervios glosofaríngeo (IX PC) y vago (X PC). Esta información se integra en el **núcleo del tracto solitario,** que a continuación dirige los cambios en la actividad de varios centros cardiovasculares. Éstos están tónicamente activos y el núcleo del tracto solitario simplemente dirige, a través de los centros, aumentos o reducciones en el flujo de salida desde los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

El flujo de salida **parasimpático** es el efecto del nervio vago sobre el nodo SA para reducir la frecuencia cardíaca. El flujo de salida **simpático** consta de cuatro efectos: uno sobre el nodo SA para aumentar la frecuencia cardíaca, otro sobre el músculo cardíaco para aumentar la contractilidad y el volumen sistólico, un efecto sobre las arteriolas para producir vasoconstricción y aumentar la RPT, y otro sobre las venas para producir venoconstricción y una disminución del volumen sin tensión.

Los centros cardiovasculares del tronco encefálico son los siguientes:

- ♦ El **centro vasoconstrictor** (también denominado C1) está en la parte superior del bulbo y en la porción inferior de la protuberancia. Las neuronas eferentes de este centro vasomotor forman parte del sistema nervioso simpático y establecen sinapsis en la médula espinal, después en los ganglios simpáticos y finalmente en los órganos diana, produciendo vasoconstricción en las arteriolas y las vénulas.
- ♦ Las neuronas eferentes del **centro acelerador cardíaco** también forman parte del sistema nervioso simpático y establecen sinapsis en la médula espinal, en los ganglios simpáticos y, por último, en el corazón. En este último, los efectos de dicha actividad consisten en el aumento de la frecuencia de descarga del nodo SA (para aumentar la frecuencia cardíaca), el incremento de la velocidad de conducción a través del nodo AV y de la contractilidad.
- ♦ Las fibras eferentes del **centro decelerador cardíaco** forman parte del sistema nervioso parasimpático: discurren con el nervio vago y establecen sinapsis en el nodo SA para disminuir la frecuencia cardíaca.

Función integrada del reflejo barorreceptor

La función del reflejo barorreceptor puede ilustrarse examinando su respuesta a un aumento en la presión arterial del modo siguiente (v. fig. 4-31):

1. El **aumento de la P_a** es detectado por los barorreceptores en el seno carotídeo y en el arco aórtico. Este incremento hace que aumente la frecuencia de descarga del **nervio del seno carotídeo** (nervio glosofaríngeo, IX PC) y de las fibras aferentes en el nervio vago (X PC).
2. Las fibras de los nervios glosofaríngeo y vago establecen sinapsis en el **núcleo del tracto solitario** del bulbo, donde transmiten información acerca de la presión arterial. En este ejemplo, la P_a detectada por los barorreceptores es mayor que la presión homeostática en el bulbo.
3. El núcleo del tracto solitario dirige una serie de respuestas coordinadas, utilizando los centros cardiovasculares bulbares para reducir la P_a de vuelta al valor normal. Estas respuestas consisten en el aumento del flujo de salida parasimpático hasta el corazón y en el descenso del flujo de salida simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos.
4. El incremento en la actividad parasimpática hasta el nodo SA (a través del nervio vago) da lugar a la **disminución de la frecuencia cardíaca.** El descenso de la actividad simpática hasta el nodo SA complementa el incremento en la actividad parasimpática y además reduce la frecuencia cardíaca. La disminución de la actividad simpática también **reduce la contractilidad cardíaca.** En conjunto, una frecuencia cardíaca y una contractilidad menores dan lugar a una **disminución del gasto cardíaco,** lo que tiende a reducir la P_a hasta el valor normal. (Recuérdese que la P_a = gasto cardíaco × RPT.)

   El descenso en la actividad simpática afecta también al tono de los vasos sanguíneos. En primer lugar, hay una menor constricción de las arteriolas (o vasodilatación arteriolar), que **reduce la RPT** y la P_a. (Recuérdese de nuevo que la P_a = gasto cardíaco × RPT.) En segundo lugar, disminuye la constricción de las venas, lo que incrementa su distensibilidad y por tanto **aumenta el volumen sin tensión.** Entonces, disminuye el volumen sometido a tensión, lo que contribuye aún más a la disminución de la P_a.
5. Una vez que estos reflejos coordinados reducen la P_a hasta la presión homeostática (hasta 100 mmHg), la actividad de los barorreceptores y de los centros cardiovasculares del tronco encefálico regresarán a su valor tónico (basal).

Respuesta del reflejo barorreceptor a la hemorragia

Un segundo ejemplo de la activación del reflejo barorreceptor es la respuesta a la pérdida de volumen sanguíneo o **hemorragia.** Ésta hace disminuir la P_a porque, a medida que el volumen sanguíneo se reduce, también lo hace el volumen sometido a tensión (v. fig. 4-27). En respuesta a una disminución aguda en la P_a, se activa el reflejo barorreceptor tratando de restablecer la presión arterial de vuelta a la normalidad (fig. 4-32).

Las respuestas al reflejo barorreceptor ante la disminución de la P_a son exactamente opuestas a las descritas antes para la respuesta a un aumento en la P_a. Los descensos en la P_a hacen disminuir el estiramiento en los barorreceptores, y así como la frecuencia de descarga del nervio del seno carotídeo. Esta información es recibida en el núcleo del tracto solitario en el bulbo, lo reduce de forma coordinada la actividad parasimpática al corazón y provoca una mayor actividad simpática del corazón y los vasos sanguíneos. Al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad, en conjunto se produce el **aumento en el gasto cardíaco.** También hay una mayor constricción de las arteriolas, lo que produce un **incremento en la RPT** y en la constricción de las venas, **reduciendo el volumen sin tensión.** La constricción de las venas aumenta el retorno venoso para contribuir al aumento en el gasto cardíaco (mecanismo de Frank-Starling).

Prueba del reflejo barorreceptor: maniobra de Valsalva

La integridad del reflejo barorreceptor puede comprobarse mediante la **maniobra de Valsalva,** que consiste en espirar contra la glotis cerrada, como hacemos al toser, al defecar o al levantar pesos. Cuando espiramos contra la glotis cerrada, aumenta la presión intratorácica, lo que hace disminuir el retorno venoso al corazón. Esto reduce el gasto cardíaco (mecanismo de Frank-Starling) y en consecuencia, la presión arterial. Si el reflejo barorreceptor está intacto, la disminución en la presión arterial es detectada por los barorreceptores y el núcleo del tracto solitario dirige un incremento del flujo de salida simpático

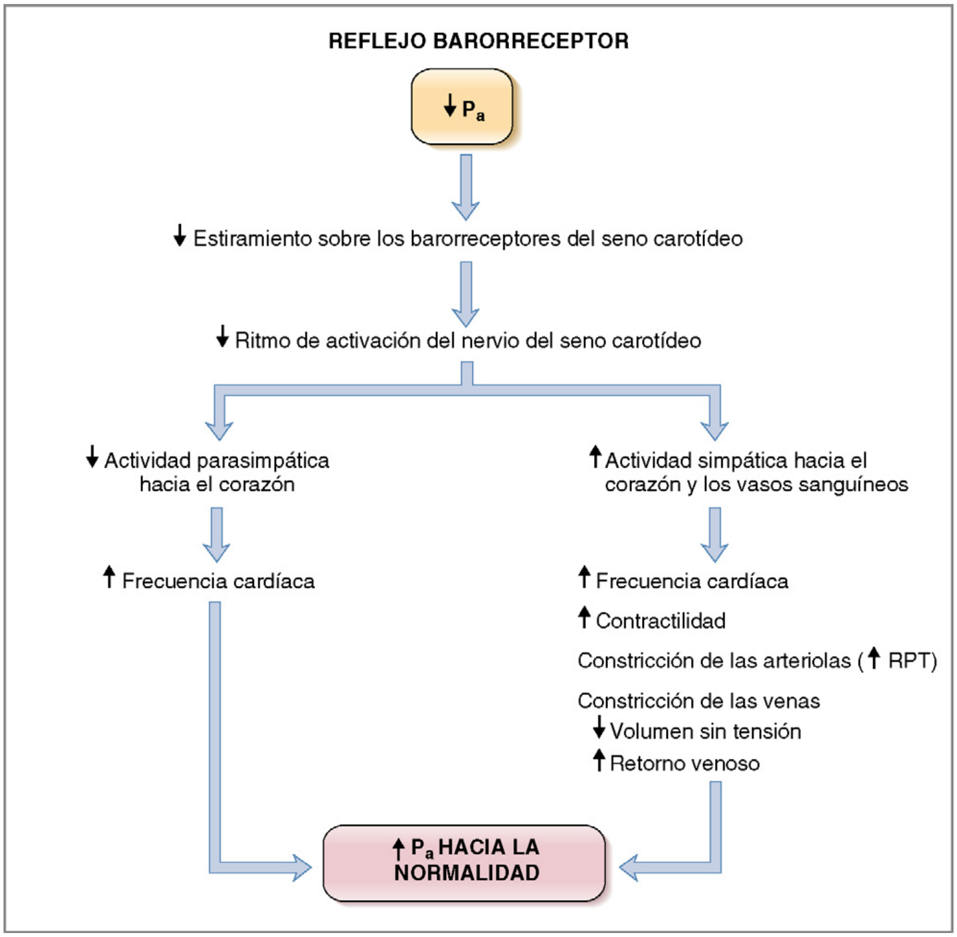

REFLEJO BARORRECEPTOR
↓ P_a
↓ Estiramiento sobre los barorreceptores del seno carotídeo
↓ Ritmo de activación del nervio del seno carotídeo
↓ Actividad parasimpática hacia el corazón
↑ Actividad simpática hacia el corazón y los vasos sanguíneos
↑ Frecuencia cardíaca
↑ Frecuencia cardíaca
↑ Contractilidad
Constricción de las arteriolas (↑ RPT)
Constricción de las venas
↓ Volumen sin tensión
↑ Retorno venoso
↑ P_a HACIA LA NORMALIDAD

Figura 4-32 Respuesta del reflejo barorreceptor a la hemorragia aguda. El reflejo se inicia por un descenso en la presión arterial media (P_a). Las respuestas compensadoras intentan aumentar la P_a de vuelta a la normalidad. RPT, resistencia periférica total.

y la disminución del flujo de salida parasimpático hacia el corazón y los vasos sanguíneos. En esta prueba se aprecia una elevación de la frecuencia cardíaca. Cuando la maniobra se detiene, se produce un aumento de rebote en el retorno venoso, el gasto cardíaco y la presión arterial. Este incremento en la presión arterial es detectado por los barorreceptores, que hacen que disminuya la frecuencia cardíaca.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA II-ALDOSTERONA

El sistema renina-angiotensina II-aldosterona regula la P_a principalmente a través del volumen sanguíneo. Este sistema es mucho más lento que el reflejo barorreceptor ya que está mediado hormonalmente, en lugar de por el sistema nervioso.

El sistema renina-angiotensina II-aldosterona se activa en respuesta a una disminución en la P_a. A su vez, la activación de este sistema da lugar a una serie de respuestas que tratan de restablecer la presión arterial a la normalidad. Este mecanismo se representa en la figura 4-33 y consta de los pasos siguientes:

1. Una disminución en la P_a produce una menor presión de perfusión renal, que es detectada por los mecanorreceptores en las arteriolas aferentes del riñón. El descenso en la P_a determina que la **prorrenina** se convierta en **renina** en las células yuxtaglomerulares (por mecanismos que no se han desvelado totalmente). La renina segregada por las células yuxtaglomerulares también aumenta como consecuencia de la estimulación de los nervios simpáticos renales y por agonistas β_1 como isoprenalina; la secreción de renina disminuye por antagonistas β_1 como el propranolol.
2. La renina es una enzima que cataliza la conversión de **angiotensinógeno** (sustrato de la renina) a **angiotensina I** (un decapéptido) en el plasma. La angiotensina I posee una actividad biológica escasa, aparte de servir como precursor de la angiotensina II.
3. En los pulmones y los riñones, la angiotensina I se convierte a **angiotensina II,** reacción que está catalizada por la **enzima convertidora de la angiotensina (ECA).**
4. La **angiotensina II** es un octapéptido con las siguientes acciones biológicas en la corteza suprarrenal, el músculo liso vascular, los riñones y el cerebro:
   - Actúa sobre las células de la zona glomerulosa de la **corteza suprarrenal** para estimular la síntesis y la secreción de **aldosterona.** A continuación, ésta actúa sobre las células principales del túbulo distal renal y del túbulo colector para **aumentar la reabsorción**

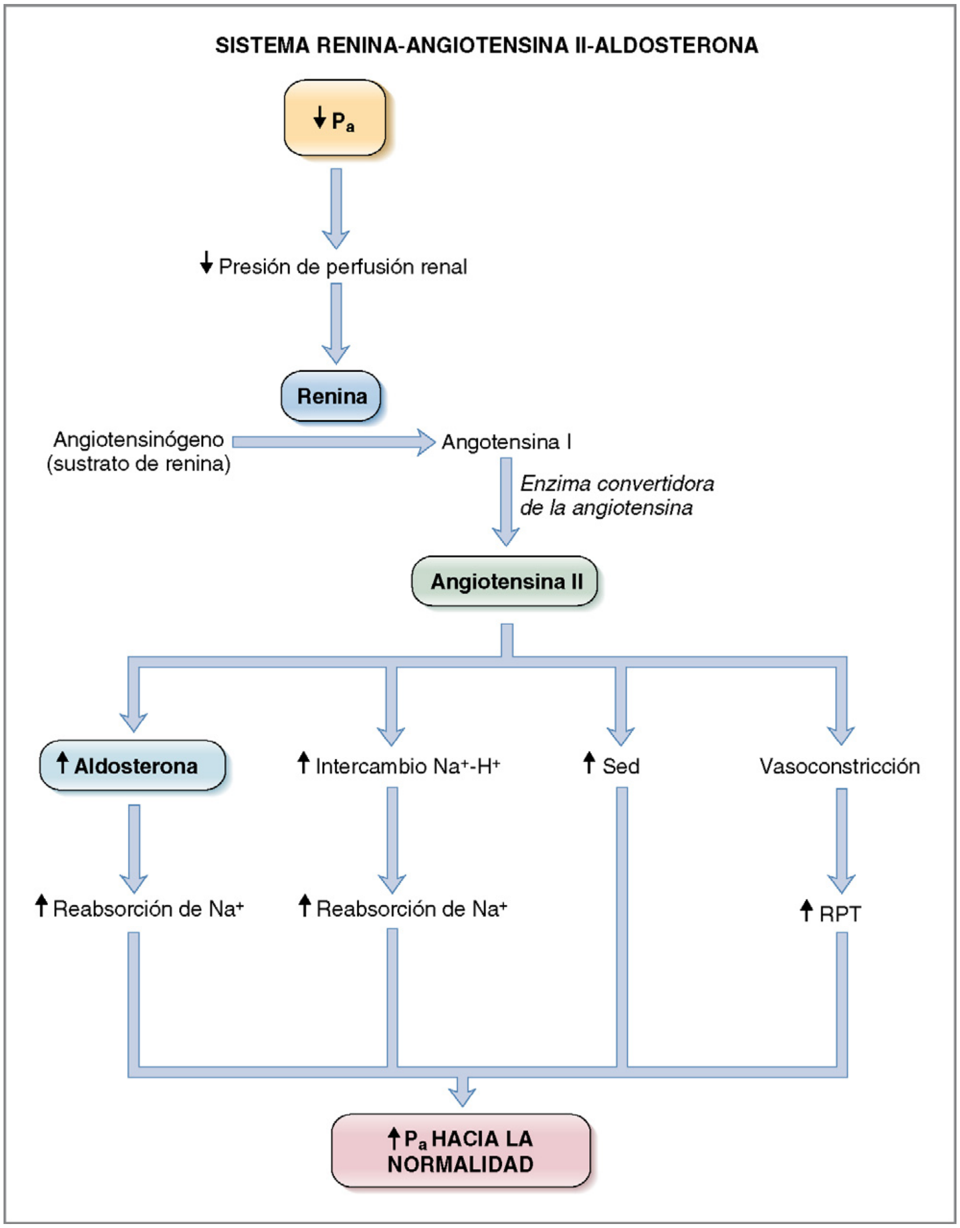

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA II-ALDOSTERONA
↓ P_a
↓ Presión de perfusión renal
Renina
Angiotensinógeno (sustrato de renina)
Angotensina I
Enzima convertidora de la angiotensina
Angiotensina II
↑ Aldosterona
↑ Intercambio Na^+-H^+
↑ Sed
Vasoconstricción
↑ Reabsorción de Na^+
↑ Reabsorción de Na^+
↑ RPT
↑ P_a HACIA LA NORMALIDAD

Figura 4-33 Sistema renina-angiotensina II-aldosterona. El sistema se describe en términos de la respuesta a un descenso en la P_a. RPT, resistencia periférica total.

de Na^+ y, por tanto, aumentar el volumen del LEC y el sanguíneo. Las acciones de la aldosterona exigen transcripción genética y nueva síntesis de proteínas en el riñón. Estos procesos requieren de horas a días para producirse y son responsables de la respuesta lenta del sistema renina-angiotensina II-aldosterona.

- También actúa directamente sobre las **arteriolas** para provocar vasoconstricción, provocando de este modo un **aumento en la RPT** y la P_a.
- Ejerce también una acción directa sobre el **riñón,** independiente de sus acciones a través de la aldosterona. La angiotensina II **estimula el intercambio de Na^+-H^+** en el túbulo renal proximal y aumenta la reabsorción de Na^+ y HCO_3^-.
- Actúa sobre el hipotálamo para aumentar la **sed** y la ingesta de agua. También estimula la secreción de **hormona antidiurética,** que incrementa la reabsorción de agua en los túbulos colectores. Al aumentar la cantidad de agua corporal total, estos efectos complementan los incrementos en la reabsorción de Na^+ (ocasionada por la aldosterona y el intercambio de Na^+-H^+), aumentando por tanto el volumen del LEC, el sanguíneo y la presión arterial.

En resumen, el descenso de la P_a activa al sistema renina-angiotensina II-aldosterona dando lugar a una serie de respuestas que tratan de aumentar la P_a hasta valores normales. La más importante de estas respuestas es el efecto de la aldosterona para aumentar la reabsorción renal de Na^+. Cuando esto ocurre, aumenta su contenido corporal total, lo que hace que el volumen de LEC y sanguíneo aumenten. Los incrementos del volumen sanguíneo dan lugar al aumento del retorno venoso y, mediante el mecanismo de Frank-Starling, al del gasto cardíaco.

CUADRO 4-2 Fisiología clínica: hipertensión vascular renal

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 65 años llega a la consulta refiriendo «no sentirse bien» y con disminución de la diuresis. Su presión arterial diastólica está elevada hasta 115 mmHg y presenta soplos (ruidos) abdominales. Se la ingresa de inmediato en el hospital y se le hace un estudio completo de hipertensión.

Las pruebas de laboratorio ponen de manifiesto la información siguiente: su presión continúa estando peligrosamente elevada y su filtración glomerular (FG) está notablemente reducida, a 30 ml/min. Se sospecha una enfermedad vasculorrenal. La angiografía renal pone de manifiesto una estenosis del 90% de la arteria renal derecha. La actividad de la renina plasmática está elevada y los valores de renina son mucho mayores en la sangre venosa renal derecha que en la sangre venosa renal izquierda.

El intento de dilatación de la arteria renal derecha mediante angioplastia es insatisfactorio. Se administra captopril a la paciente, un inhibidor de la ECA.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La mujer presenta una estenosis de la arteria renal derecha que disminuye el flujo sanguíneo a su riñón derecho. Los soplos y los ruidos abdominales se deben al flujo sanguíneo turbulento a través de la arteria renal estenosada (es decir, el número de Reynolds está aumentado). Como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal, su FG y su diuresis están disminuidas.

La hipertensión de la paciente se debe a la disminución del flujo sanguíneo renal. La presión de perfusión renal al riñón derecho está notablemente reducida. El riñón derecho «cree» que la presión arterial es baja y que se necesita aldosterona. De este modo, aumenta la secreción de renina desde el riñón derecho, lo cual determina que los valores de renina sean mayores en la vena renal derecha que en la izquierda. El aumento en la actividad de la renina circulante da lugar a un aumento en la producción de angiotensina II y aldosterona. La angiotensina II causa la vasoconstricción de las arteriolas, con lo que se elevan la RPT y la presión arterial media. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ renal, elevando el contenido corporal total de Na^+, el volumen del LEC y el volumen sanguíneo. El aumento en el volumen sanguíneo conduce a un aumento en la presión arterial diastólica.

TRATAMIENTO. Como falla el intento de la dilatación de la arteria renal estenosada, se trata a la paciente con un inhibidor de la ECA para interrumpir el ciclo responsable de la hipertensión (para bloquear la conversión de la angiotensina I a angiotensina II). Aunque el riñón derecho continuará segregando valores elevados de renina y la actividad de la renina plasmática se mantendrá elevada, no se producirá angiotensina II si se inhibe a la enzima conversiva de la angiotensina. Del mismo modo, disminuirá la secreción de aldosterona y también disminurá la reabsorción de Na^+.

A su vez, el mayor gasto cardíaco provoca el aumento de la P_a. La angiotensina II tiene también un efecto directo de contracción de las arteriolas, incrementando la RPT y contribuyendo a que la P_a aumente (cuadro 4-2).

OTROS MECANISMOS REGULADORES

Aparte del reflejo barorreceptor y del sistema renina-angiotensina II-aldosterona, hay otros mecanismos que pueden ayudar a regular la presión arterial media, como los quimiorreceptores para el O_2 en los cuerpos carotídeos y aórticos, los quimiorreceptores para el CO_2 en el cerebro y el péptido natriurético auricular.

Quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico

Los quimiorreceptores para el O_2 se encuentran en los **cuerpos carotídeos,** cerca de la bifurcación de las arterias carótidas comunes, y en los **cuerpos aórticos** a lo largo del arco aórtico. Ambos tienen un flujo sanguíneo alto y sus quimiorreceptores son muy sensibles a los descensos de la presión parcial de O_2 (Po_2). Los quimiorreceptores también son sensibles a los incrementos en la presión parcial del CO_2 (Pco_2) y a los descensos del pH, sobre todo cuando disminuye simultáneamente la Po_2. En otras palabras, la respuesta de los quimiorreceptores periféricos al descenso de la Po_2 arterial es mayor cuando la Pco_2 ha aumentado o cuando el pH ha descendido.

Cuando disminuye la **Po_2 arterial,** aumenta la frecuencia de descarga de los nervios aferentes desde los cuerpos carotídeo y aórtico, que activa a los centros vasoconstrictores simpáticos. Como resultado, se produce una **vasoconstricción arteriolar** en el músculo esquelético y los lechos vasculares renal y esplácnico. Además, aumenta el flujo de salida parasimpático hasta el corazón, lo que provoca la **disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.** No obstante, la desaceleración de la frecuencia cardíaca sólo es transitoria, ya que estos quimiorreceptores periféricos intervienen principalmente en el control de la respiración (v. cap. 5). La disminución de la Po_2 arterial produce también un incremento en la respiración, que disminuye independientemente el flujo de salida parasimpático hasta el corazón, lo que hace aumentar la frecuencia cardíaca (reflejo de insuflación pulmonar).

Quimiorreceptores centrales

El cerebro no tolera los descensos en el flujo sanguíneo, y por tanto, no resulta sorprendente que los quimiorreceptores se encuentren en el mismo bulbo. Estos quimiorreceptores son más sensibles al CO_2 y al pH y menos sensibles al O_2. Los cambios en la **Pco_2** o en el **pH** estimulan a los quimiorreceptores bulbares, que dirigen entonces los cambios en el flujo de salida de los centros cardiovasculares medulares.

El reflejo que activa los quimiorreceptores cerebrales actúa del modo siguiente: si el **cerebro sufre isquemia** (es decir, el flujo sanguíneo cerebral disminuye), inmediatamente aumenta la P_{CO_2} cerebral y disminuye el pH. Los quimiorreceptores medulares detectan dichos cambios y provocan un **aumento en el flujo de salida simpático** que produce una vasoconstricción arteriolar intensa en numerosos lechos vasculares y un aumento en la RPT. De este modo, el flujo sanguíneo se redirige hasta el cerebro para mantener su perfusión. Como consecuencia de esta vasoconstricción, la P_a aumenta de manera notable, hasta valores que incluso podrían poner en peligro la vida.

La **reacción de Cushing** ilustra la función de los quimiorreceptores centrales en el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral. Cuando aumenta la presión intracraneal (p. ej., tumores, traumatismos craneales) se produce una compresión de las arterias cerebrales, con lo que disminuye la perfusión del cerebro. La P_{CO_2} aumenta de forma inmediata y el pH desciende, ya que el CO_2 que se genera desde el tejido cerebral no se elimina bien mediante el flujo sanguíneo. Los quimiorreceptores medulares responden a estos cambios en la P_{CO_2} y el pH causando un aumento en el flujo de salida simpático hasta los vasos sanguíneos. De nuevo, el efecto global de estos cambios es tratar de aumentar la RPT y aumentar drásticamente la P_a.

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) es una hormona segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis que regula la osmolaridad del líquido corporal y participa en la regulación de la presión arterial.

Hay dos tipos de receptores para la ADH: los **receptores V_1** están presentes en el músculo liso vascular, y los **receptores V_2,** en las células principales de los túbulos colectores renales. Cuando se activan los receptores V_1, causan la vasoconstricción de las arteriolas y un aumento de la RPT. Los receptores V_2 intervienen en la reabsorción de agua en los túbulos colectores y también mantienen la osmolaridad del líquido corporal.

La secreción de ADH desde la hipófisis posterior aumenta por dos tipos de estímulos: los incrementos de la osmolaridad sérica y los descensos en la presión arterial. A continuación se comenta el mecanismo de la presión arterial, y la osmorregulación se comentará en el capítulo 6.

Barorreceptores cardiopulmonares (de presión baja)

Además de los barorreceptores de presión alta que regulan la presión arterial (reflejo barorreceptor), también hay barorreceptores de presión baja en las venas, las **aurículas** y las arterias pulmonares. Estos barorreceptores cardiopulmonares detectan los cambios del **volumen sanguíneo** o la «plenitud» del sistema vascular. Se encuentran en el lado venoso de la circulación, ya que es la zona que contiene la mayor parte del volumen sanguíneo.

Por ejemplo, cuando **aumenta el volumen sanguíneo,** el incremento resultante de la presión venosa y auricular es detectado por los barorreceptores cardiopulmonares. Entonces su función se coordina para restablecer la normalidad del volumen sanguíneo, principalmente mediante el aumento en la excreción de Na^+ y agua. Entre las respuestas al aumento del volumen sanguíneo están las siguientes:

- **Aumento de la secreción de péptido natriurético auricular (PNA).** El PNA es segregado por las aurículas como respuesta al aumento de la presión arterial. Tiene varios efectos, pero el más importante es relajar el músculo liso vascular, con lo que se produce **vasodilatación** y la RPT se disminuye. Esta vasodilatación provoca un **aumento de la excreción de Na^+ y agua** en los riñones, disminuyendo de este modo el contenido de Na^+ corporal total, el volumen del LEC y el sanguíneo.
- **Disminución de la secreción de ADH.** Los receptores de presión en las aurículas se proyectan también hasta el hipotálamo, donde se localizan los cuerpos celulares neuronales que secretan la ADH. En respuesta al aumento de la presión auricular se inhibe la secreción de ADH, y como consecuencia, disminuye la reabsorción de agua en los túbulos colectores, disminuyendo la excreción de agua.
- **Vasodilatación renal.** Hay una vasoconstricción simpática en las arteriolas renales, que conduce a vasodilatación renal y a la mayor excreción de Na^+ y agua, complementando la acción del PNA sobre los riñones.
- **Aumento de la frecuencia cardíaca.** La información procedente de los receptores auriculares de presión baja discurre por el nervio vago hasta el núcleo del tracto solitario (al igual que la información desde los receptores de presión alta que intervienen en el reflejo barorreceptor). La diferencia radica en la respuesta de los centros cardiovasculares bulbares a los receptores de presión baja y alta. Mientras que un aumento en la presión de los receptores de presión alta *arteriales* produce un *descenso* en la frecuencia cardíaca (tratando de disminuir la presión arterial de vuelta a la normalidad), un aumento en la presión de los receptores de presión baja *venosos* produce un *aumento* en la frecuencia cardíaca **(reflejo de Brainbridge).** Al percibir que el volumen de sangre es demasiado alto, los receptores de presión baja hacen que aumente la frecuencia cardíaca y, de este modo, el gasto cardíaco, lo que conduce a un aumento de la perfusión renal y de la excreción de Na^+ y agua.

Microcirculación

El término «microcirculación» hace referencia a las funciones de los vasos sanguíneos más pequeños, los capilares y los vasos linfáticos vecinos. El aporte de sangre hasta y desde los capilares es de vital importancia, ya que los capilares son el lugar de intercambio de los nutrientes y de los productos de desecho en los tejidos. Son además el lugar donde se produce el intercambio de líquido entre los compartimentos vascular e intersticial.

La anatomía de los lechos capilares se ha descrito antes. Para revisarla brevemente, la sangre es transportada hasta los lechos capilares a través de las arteriolas. Los capilares desembocan en las vénulas, que transportan sangre desde los tejidos hasta las venas. Los capilares son el lugar de intercambio de nutrientes, productos de desecho y líquido. Su pared es delgada y consta de una única capa de células endoteliales con hendiduras rellenas de agua entre las células.

El grado de constricción y relajación de las arteriolas afecta notablemente al flujo sanguíneo que llega hasta los capilares (aparte de determinar la RPT). Los capilares se ramifican desde las metaarteriolas; una banda de músculo liso denominada esfínter precapilar precede a los capilares. Los esfínteres precapilares actúan como «interruptores». Al abrirse o cerrarse, estos interruptores determinan el flujo sanguíneo que llega hasta el lecho capilar.

INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LA PARED CAPILAR

El intercambio de solutos y gases a través de la pared capilar se produce por **difusión simple.** Algunos solutos pueden difundirse *a través* de las células endoteliales, mientras que otros se difunden *entre las células*. Por lo general, la vía de difusión depende de que el soluto o el gas sea liposoluble.

Los gases como el **O_2** y el **CO_2** son sumamente **liposolubles** y atraviesan con facilidad la pared capilar difundiéndose a través de las células endoteliales; la difusión es impulsada por el gradiente de presión arterial para cada gas en concreto. Recuérdese que la tasa de difusión depende de la fuerza impulsora (en el caso del O_2 y el CO_2, la diferencia de presión parcial para el gas) y del área de superficie disponible para la difusión. Así, cuanto mayor sea el número de capilares abiertos, mayor será el área de superficie para la difusión.

Las sustancias **hidrosolubles** como el agua, los iones, la glucosa y los aminoácidos no son liposolubles; así, no pueden atravesar las membranas celulares endoteliales. La difusión de las sustancias hidrosolubles queda limitada a las hendiduras acuosas entre las células endoteliales; por ello, el área de superficie para su difusión es mucho menor que para los gases liposolubles.

El mecanismo más importante, con diferencia, para la transferencia de líquidos a través de la pared capilar es la **ósmosis** impulsada por las presiones hidrostáticas y osmóticas. Estas presiones se denominan presiones o **fuerzas de Starling.**

Por lo general, las proteínas son demasiado grandes para atravesar las paredes capilares a través de las hendiduras entre las células endoteliales y quedan retenidas en el compartimento vascular. En algunos tejidos, como el cerebro, estas hendiduras son particularmente «herméticas» y muy pocas abandonan estos capilares. En el riñón y los intestinos, los capilares están **fenestrados** o perforados, lo que permite el paso de cantidades limitadas de proteínas. En otros capilares, las proteínas pueden atravesar la membrana mediante **vesículas de pinocitosis.**

INTERCAMBIO DE LÍQUIDO A TRAVÉS DE LOS CAPILARES

El movimiento del líquido mediante ósmosis se describe en el capítulo 1. Brevemente, el líquido fluirá por ósmosis a través de una membrana biológica (o de la pared capilar) si la membrana posee poros acuosos (esto es, que permiten el paso de agua) y si hay una diferencia de presión a través de la membrana. La diferencia de presión puede ser una diferencia de presión hidrostática, una diferencia de presión osmótica efectiva, o una combinación de estas dos diferencias de presión. El movimiento del líquido en los capilares es impulsado por la suma de las presiones hidrostática y osmótica efectiva.

Recuérdese que los solutos con coeficientes de reflexión de 1,0 son los que contribuyen a la mayor parte de la **presión osmótica efectiva.** Cuando el coeficiente de reflexión es de 1,0, el soluto no puede atravesar la membrana y ejerce su presión osmótica completa. En la sangre capilar, *sólo las proteínas* contribuyen a la presión osmótica efectiva, ya que se trata del único soluto cuyo coeficiente de reflexión en la pared capilar es aproximadamente de 1,0. La presión osmótica efectiva a la que contribuyen las proteínas se denomina **presión oncótica** o **coliodosmótica.**

Ecuación de Starling

El movimiento del líquido a través de la pared capilar es impulsado por las presiones de Starling a través de la pared y se describe mediante la **ecuación de Starling** del modo siguiente:

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

donde

J_v = **Movimiento de líquido** (ml/min)
K_f = **Conductancia hidráulica** (ml/min × mmHg)
P_c = **Presión hidrostática capilar** (mmHg)
P_i = **Presión hidrostática intersticial** (mmHg)
π_c = **Presión oncótica capilar** (mmHg)
π_i = **Presión oncótica intersticial** (mmHg)

En la ecuación de Starling se afirma que el movimiento del líquido (J_v) a través de la pared capilar está determinado por la presión neta a través de la pared, que es la suma de la presión hidrostática y oncótica. La **dirección del movimiento del líquido** puede ser hacia dentro o hacia fuera del capilar. Cuando el movimiento neto del líquido se produce *hacia fuera* del capilar, hacia el líquido intersticial, se denomina **filtración;** cuando el movimiento neto del líquido se produce desde el intersticio *hacia el interior* de los capilares, se denomina **absorción.** La **magnitud del movimiento del líquido** está determinada por la conductancia hidráulica K_f (permeabilidad al agua) de la pared capilar. La conductancia hidráulica determina cuánto movimiento de líquido se producirá para una diferencia de presión concreta.

La figura 4-34 es una presentación de las cuatro presiones de Starling. Cada una de ellas se representa con

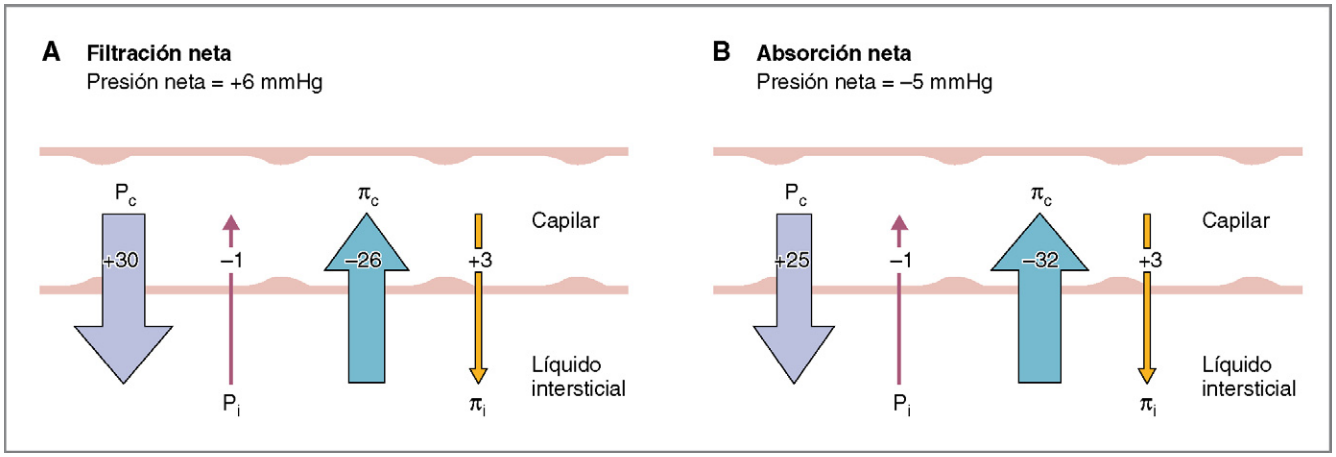


Figura 4-34 **Ejemplos de las presiones de Starling a través de la pared capilar. A,** La presión neta favorece la filtración; **B,** la presión neta favorece la absorción. *Las flechas que* apuntan *hacia fuera* del capilar muestran las presiones de Starling que favorecen la filtración (+). *Las flechas que* apuntan *hacia el interior* del capilar muestran las presiones de Starling que se oponen a la filtración (–). Los números indican la magnitud de cada presión.

una flecha, cuya *dirección* indica si la presión favorece la filtración hacia el exterior del capilar o la absorción hacia el interior del capilar. El *tamaño* de la flecha muestra la magnitud relativa de la presión. El valor numérico de la presión (en mmHg) tiene un signo más (+) si la presión va a favor de la filtración y un signo menos (–) si la presión está a favor de la absorción.

La **presión neta** (la fuerza impulsora neta) es la suma algebraica de las cuatro presiones. En el ejemplo de la figura 4-34A, la suma de las cuatro presiones de Starling es una presión neta de +6 mmHg, lo que indica que habrá una filtración neta hacia el exterior del capilar. En el ejemplo de la figura 4-34B, la suma de las cuatro presiones es una presión neta de –5 mmHg, lo que indica que habrá una absorción neta hacia el interior del capilar.

Comprendiendo cómo afecta cada parámetro de la ecuación de Starling al movimiento del líquido a través de la pared capilar, es posible predecir los efectos de los cambios en estos parámetros. Cada uno de los parámetros de la ecuación de Starling se describe del modo siguiente:

- La K_f o **conductancia hidráulica** es la permeabilidad al agua de la pared capilar. Varía entre los diferentes tipos de tejidos según las características anatómicas de la pared capilar (p. ej., el tamaño de las hendiduras entre las células endoteliales; si los capilares están fenestrados). Por tanto, la magnitud del movimiento de líquido para una diferencia de presión concreta es máxima en los capilares con la K_f más alta (p. ej., capilares glomerulares), y es mínima en los capilares con la K_f más baja (p. ej., capilares cerebrales). La K_f *no está influida* por factores como los cambios en la resistencia arteriolar, la hipoxia o la acumulación de metabolitos. Sin embargo, la K_f aumenta en las **lesiones capilares** (p. ej., toxinas o quemaduras). Dichos incrementos en la K_f aumentan la permeabilidad capilar al agua y dan lugar a una pérdida de proteínas desde los capilares.

- La P_c o **presión hidrostática capilar** es una fuerza que favorece la filtración hacia el exterior de los capilares. El valor de la P_c está determinado por las presiones arterial y venosa (de manera que los capilares están intercalados entre las arterias y las venas), aunque el valor de la P_c se aproxima más a la presión arterial que a la venosa. Además, la P_c es más afectada por los cambios en las presiones venosas que por los de la presión arterial. Salvo en los capilares glomerulares, la P_c disminuye a lo largo del trayecto del capilar debido a la filtración de líquido. Por dicho motivo, la P_c es máxima en el extremo arteriolar y mínima en el extremo venoso.

- La P_i o **presión hidrostática intersticial** es una fuerza que se opone a la filtración. Normalmente, la P_i es prácticamente nula o puede ser ligeramente negativa.

- La π_c o **presión oncótica capilar** es una fuerza que se opone a la filtración. Como ya se ha señalado antes, π_c es la presión osmótica eficaz de la sangre capilar debido a la presencia de proteínas plasmáticas, y según la ecuación de van't Hoff (v. cap. 1), está determinada por la **concentración de proteínas** de la sangre capilar. Por tanto, los incrementos en la concentración de proteínas de la sangre dan lugar a un aumento de la π_c, mientras que los descensos en la concentración de proteínas de la sangre producen el descenso de la π_c y el aumento de la filtración.

- La π_i, o **presión oncótica intersticial**, es una fuerza que favorece la filtración. La π_i está determinada por la concentración de proteínas en el líquido intersticial. Normalmente, como la pérdida de proteínas desde los capilares es escasa, la cantidad de proteínas en el líquido intersticial es pequeña, de modo que la π_i es bastante baja.

PROBLEMA DE MUESTRA. En un capilar del músculo esquelético se midieron las presiones de Starling siguientes:

$$P_c = 30 \text{ mmHg}$$
$$P_i = 1 \text{ mmHg}$$
$$\pi_c = 26 \text{ mmHg}$$
$$\pi_i = 3 \text{ mmHg}$$

Si K_f es 0,5 m/min • mmHg, *¿cuál es la dirección y la magnitud del movimiento de líquido a través de este capilar?*

SOLUCIÓN. Hay dos maneras de resolver este problema. Una consiste en aplicar la ecuación de Starling directamente, sustituyendo los valores para las presiones de Starling y la K_f. La otra solución consiste en aplicar el enfoque que se muestra en la figura 4-34 para calcular la presión neta y determinar su dirección, multiplicando posteriormente la presión neta por K_f para obtener la magnitud del movimiento de líquido. Este segundo enfoque es el preferido, porque no es necesario memorizar ninguna ecuación y el estudiante debe comprender cómo afecta cada presión al movimiento del líquido.

Los valores numéricos en este problema son idénticos a los de la figura 4-34A. Utilice la figura para resolver el problema mediante el segundo método. Si la presión favorece la filtración, la flecha apunta hacia el exterior del capilar, y el valor numérico que se le asigna tiene signo positivo. Si la presión favorece la absorción, la flecha apunta hacia el interior del capilar y el valor numérico que se le asigna tiene un signo menos. A dos presiones, P_c y π_i, se les asigna un signo positivo, ya que favorecen la filtración. A otras dos presiones, π_c y P_i se les asigna un signo menos, ya que favorecen la absorción. Las cuatro presiones se suman ahora algebraicamente para calcular la presión neta de +6 mmHg (es decir, presión neta = +30 − 1 − 26 + 3 mmHg = +6 mmHg). La dirección de la presión neta favorece la filtración, ya que va con un signo positivo. La magnitud del movimiento del líquido se calcula multiplicando K_f por la presión neta:

$$\begin{aligned}\textbf{Movimiento de líquido} &= \mathbf{K_f \times \text{presión neta}}\\ &= \mathbf{0{,}5\ \text{ml/min} \bullet \text{mmHg} \times 6\ \text{mmHg}}\\ &= \mathbf{3\ \text{ml/min}}\end{aligned}$$

Cambios en las fuerzas de Starling

Los cambios en las fuerzas de Starling pueden influir en la dirección y la magnitud del movimiento del líquido a través de los capilares. Por ejemplo, considérense los diversos cambios que produciría un aumento de la filtración hacia el exterior de los capilares. En principio, los incrementos en la filtración se deberían a un aumento en cualquiera de las fuerzas de Starling que favorecen la filtración *o* a un descenso de cualquiera de las fuerzas de Starling que favorecen la absorción. De este modo, los **incrementos en la filtración** se deberían a **aumentos en la P_c** como consecuencia de aumentos en la presión arterial o venosa (pero sobre todo por los incrementos en la presión venosa). Los incrementos en la filtración también se deberían a **disminuciones en la π_c** como consecuencia de la dilución de la concentración de proteínas plasmáticas.

LINFA

La función del sistema linfático es hacer que el líquido intersticial y las proteínas vuelvan al compartimento vascular. Los **capilares linfáticos** descansan en el líquido intersticial, cerca de los capilares vasculares. Los capilares linfáticos poseen **válvulas unidireccionales** que permiten que el líquido intersticial y las proteínas entren en los capilares, y que no deja que salgan. Estos capilares desembocan en vasos linfáticos de mayor calibre y, finalmente, en el vaso linfático más grande, el **conducto torácico,** que se vacía en las venas de gran calibre. Los vasos linfáticos tienen una pared muscular lisa con una capacidad contráctil intrínseca. El flujo linfático que regresa al conducto torácico es propulsado por la contracción del músculo liso en los vasos linfáticos y por la compresión de estos vasos debida a la actividad del músculo esquelético circundante.

El aumento del volumen del líquido intersticial se denomina **edema** (tumefacción). Por definición, el edema aparece *cuando el volumen de líquido intersticial (por la filtración hacia el exterior de los capilares) excede a la capacidad de los linfáticos para hacerlo regresar a la circulación*. Así, puede formarse edema cuando aumenta la filtración o cuando el drenaje linfático se deteriora (tabla 4-6).

En este mismo capítulo se han descrito diferentes mecanismos que dan lugar a un aumento de la filtración (p. ej., aumento de la P_c, disminución de la π_c, aumento de la K_f por destrucción de la pared capilar). El drenaje linfático está deteriorado cuando los ganglios linfáticos se extirpan quirúrgicamente o cuando se irradian (p. ej., en las neoplasias), en una infección parasitaria de los ganglios linfáticos denominada filariasis, o cuando hay una falta de actividad muscular (p. ej., un soldado en posición de firmes).

Circulaciones especiales

El flujo sanguíneo varía de un órgano a otro en función de las demandas globales de cada órgano (v. fig. 4-1). Por ejemplo, el flujo sanguíneo que va a los pulmones es igual al gasto cardíaco, ya que *toda* la sangre debe pasar a través de los pulmones, permitiendo que se añada O_2 y se extraiga CO_2 de ella. Ningún otro órgano recibe la totalidad del gasto cardíaco. Los riñones, el aparato digestivo y el músculo esquelético tienen flujos sanguíneos elevados y cada uno de ellos recibe aproximadamente el 25% del gasto cardíaco. Otros órganos reciben porcentajes menores del mismo. Estas diferencias de un órgano a otro son el resultado de las diferencias en la resistencia vascular.

Además, el flujo sanguíneo a un órgano o un sistema orgánico concreto puede aumentar o disminuir en respuesta a sus demandas metabólicas. Por ejemplo, durante el ejercicio el músculo esquelético tiene una demanda de O_2 mayor que el músculo esquelético en reposo. Para

Tabla 4-6 Causas y ejemplos de formación de edema

Causa	Ejemplos
$\uparrow P_c$ (presión hidrostática capilar)	Dilatación arteriolar Constricción venosa Aumento de la presión venosa Insuficiencia cardíaca Expansión del volumen del líquido extracelular
$\downarrow \pi_c$ (presión oncótica capilar)	Disminución de la concentración de proteínas plasmáticas Insuficiencia hepática grave (fallo de la síntesis de proteínas) Malnutrición proteica Síndrome nefrótico (pérdida de proteínas en la orina)
$\uparrow K_f$ (conductancia hidráulica)	Quemaduras Inflamación (liberación de histamina; citocinas)
Deterioro del drenaje linfático	Bipedestación (ausencia de compresión de los linfáticos por el músculo esquelético) Extirpación o irradiación de los ganglios linfáticos Infección parasitaria de los ganglios linfáticos

satisfacer este aumento, el flujo sanguíneo al músculo esquelético debe aumentar de forma transitoria por encima del valor en reposo.

Los cambios en el flujo sanguíneo a un órgano en concreto se logran modificando la resistencia arteriolar. Los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo a los diferentes tejidos se clasifican a grandes rasgos en mecanismos de control locales (intrínsecos) y mecanismos de control nervioso u hormonal (extrínsecos). El **control local** del flujo sanguíneo es el mecanismo principal utilizado para equilibrar el flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas de un tejido. El control local es ejercido a través de la acción directa de metabolitos locales sobre la resistencia arteriolar. El **control nervioso u hormonal** del flujo sanguíneo abarca a varios mecanismos, como la acción del sistema nervioso simpático sobre el músculo liso vascular y las acciones de sustancias vasoactivas como histamina, bradicinina y prostaglandinas.

MECANISMOS PARA EL CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL

Control local del flujo sanguíneo

Hay varios ejemplos del control local (intrínseco) del flujo sanguíneo, como la autorregulación, la hiperemia activa y la hiperemia reactiva. Describiremos las generalidades de cada ejemplo de control local, seguido de una explicación más detallada de cada mecanismo.

- La **autorregulación** consiste en que el flujo sanguíneo a un órgano se mantenga constante frente a los cambios en la presión arterial. Varios órganos muestran autorregulación del flujo sanguíneo, como los riñones, el cerebro, el corazón y el músculo esquelético. Por ejemplo, si disminuye bruscamente la presión arterial en una arteria coronaria, se producirá un intento para mantener el flujo sanguíneo constante a través de dicha arteria. Esto puede lograrse mediante una vasodilatación compensadora inmediata de las arteriolas coronarias, disminuyendo la resistencia de la vasculatura coronaria y manteniendo el flujo constante a la vista del descenso de la presión.

- La **hiperemia activa** ilustra el concepto de que el flujo sanguíneo a un órgano es proporcional a su actividad metabólica. Como ya se ha indicado antes, si aumenta la actividad metabólica en el músculo esquelético como resultado de un ejercicio intenso, el flujo sanguíneo a dicho músculo aumentará proporcionalmente para satisfacer las mayores necesidades metabólicas.

- La **hiperemia reactiva** consiste en un incremento del flujo sanguíneo *en respuesta* o *como reacción* a un período previo de disminución del flujo sanguíneo. Por ejemplo, la hiperemia reactiva es el incremento en el flujo sanguíneo hasta un órgano que se produce después de un período de obstrucción arterial. Durante la obstrucción se acumula una deficiencia de O_2. Cuanto más prolongado sea el período de obstrucción, mayor será la deficiencia de O_2 y mayor el incremento posterior en el flujo sanguíneo por encima de los valores anteriores a la obstrucción. El mayor flujo sanguíneo se mantendrá hasta que se «compense» la deficiencia de O_2.

Para explicar los fenómenos de la autorregulación y de la hiperemia activa y reactiva se han propuesto dos mecanismos básicos: la hipótesis miógena y la metabólica.

- **Hipótesis miógena.** Puede explicar la **autorregulación,** pero no la hiperemia activa ni la reactiva. Establece que el músculo liso vascular se contrae cuando se estira, de forma que si aumenta bruscamente la presión arterial, las arteriolas se estiran y el músculo liso vascular contrae sus paredes en respuesta a dicho estiramiento. La contracción del músculo liso vascular arteriolar provoca constricción (es decir, aumento de la resistencia), manteniendo de este modo un flujo constante frente a un aumento de la presión (recuérdese que $Q = \Delta P/R$). Por el contrario, si la presión arterial disminuye bruscamente, el estiramiento en las arteriolas será menor, haciendo que se relajen y disminuyendo la resistencia arteriolar. Así, puede mantenerse un flujo constante frente a un aumento o un descenso de la presión arterial, variando la resistencia arteriolar.

  Podríamos considerar el mecanismo miógeno en términos de mantenimiento de la **tensión mural** arteriolar. Como las arteriolas, los vasos sanguíneos tienen una configuración concreta para soportar las tensiones murales que «ven» normalmente. En el ejemplo de un incremento brusco en la presión arterial, si no se neutraliza el aumento de la presión, la tensión mural arteriolar se incrementará, lo que no es deseable para la arteriola. Así, en respuesta al estiramiento, el músculo liso vascular se contrae, disminuyendo el radio arteriolar y recuperando la normalidad de la tensión mural. Esta relación se explica por la **ley de Laplace,** en la que se afirma que T = P × r. Si aumenta la presión (P) y disminuye el radio (r), la tensión mural (T) puede permanecer constante. (Por supuesto, la otra consecuencia de la disminución del radio, que ya se mencionó antes, es un aumento de la resistencia arteriolar; ante el aumento de la presión, el aumento de la resistencia permite que se mantenga constante el flujo sanguíneo, es decir, que se autorregule.)

- **Hipótesis metabólica.** Puede explicar cada uno de los fenómenos de control local del flujo sanguíneo. Su premisa básica es que el aporte de O_2 al tejido debe equipararse con el consumo de O_2 de los tejidos, modificando la resistencia de las arteriolas, lo que a su vez altera el flujo sanguíneo. Como consecuencia de la actividad metabólica, los tejidos producen diferentes **metabolitos vasodilatadores** (p. ej., **CO_2**, **H^+**, **K^+** **lactato** y **adenosina**). Cuanto mayor sea el grado de actividad metabólica, mayor será la producción de metabolitos vasodilatadores. Estos metabolitos **vasodilatan las arteriolas,** con lo que disminuye la resistencia, y por tanto, aumenta el flujo con el fin de satisfacer el aumento de las demandas de O_2. Los tejidos varían en función del metabolito vasodilatador que sea el responsable principal de la vasodilatación; por ejemplo, la circulación coronaria es más sensible a la Po_2 y a la adenosina, mientras que la circulación cerebral es más sensible a la Pco_2 (tabla 4-7).

Los dos ejemplos siguientes ilustran cómo la hipótesis metabólica explica la **hiperemia activa:** (1) Durante el ejercicio intenso, aumenta la actividad metabólica en el músculo esquelético que se está ejercitando y también aumenta la producción de metabolitos vasodilatadores. Estos metabolitos provocan vasodilatación local de las arteriolas del músculo esquelético, con lo cual aumenta el flujo sanguíneo local y también el aporte de O_2 para satisfacer la mayor demanda del músculo que se está ejercitando. (2) El segundo ejemplo considera un escenario en el que hay un aumento espontáneo de la presión arterial a un órgano. Inicialmente, el aumento de la presión incrementará el flujo sanguíneo, con lo cual se aportará una *mayor* cantidad de O_2 para la actividad metabólica y para «eliminar» los metabolitos vasodilatadores. Como resultado de esta eliminación, se producirá una dilución local de los metabolitos vasodilatadores, dando lugar a constricción arteriolar, aumento de la resistencia y disminución compensadora del flujo sanguíneo para recuperar su valor normal.

Tabla 4-7 Control de las circulaciones especiales

Circulación	Control metabólico local	Metabolitos vasoactivos	Control simpático	Efectos mecánicos
Coronaria	Mecanismo más importante	Hipoxia Adenosina	Mecanismo menos importante	Compresión mecánica durante la sístole
Cerebral	Mecanismo más importante	CO_2 H^+	Mecanismo menos importante	El aumento de la presión intracraneal disminuye el flujo sanguíneo cerebral
Músculo esquelético	Mecanismo más importante durante el ejercicio	Lactato K^+ Adenosina	Mecanismo más importante en reposo (receptores α_1, vasoconstricción; receptores β_2, vasodilatación)	La actividad muscular comprime los vasos sanguíneos
Piel	Mecanismo menos importante	—	Mecanismo más importante para la termorregulación (receptores α_1, vasoconstricción)	—
Pulmonar	Mecanismo más importante	La hipoxia vasoconstriñe	Mecanismo menos importante	Insuflación pulmonar
Renal	Mecanismo más importante (miógeno; retroalimentación tubuloglomerular)	—	Mecanismo menos importante	—

Control nervioso y hormonal del flujo sanguíneo

El ejemplo más importante del control nervioso (extrínseco) del flujo sanguíneo regional implica a la **inervación simpática** del músculo liso vascular en algunos tejidos. La densidad de dicha inervación es muy variable de un tejido a otro. Por ejemplo, los vasos sanguíneos de la **piel y el músculo esquelético** tienen una densidad de fibras nerviosas simpáticas elevada, mientras que los vasos coronarios, pulmonares y cerebrales tienen una inervación simpática escasa. Es importante señalar si la inervación simpática está presente o ausente, y cuando está presente, si produce vasoconstricción o vasodilatación (v. tabla 2-2). En la piel, la inervación simpática provoca vasoconstricción a través de los receptores α_1. En el músculo esquelético, cuando se activa el sistema nervioso simpático, puede haber vasoconstricción (fibras nerviosas simpáticas, receptores α_1) o vasodilatación (adrenalina procedente de la médula suprarrenal, receptores β_2).

Otras sustancias vasoactivas son la histamina, la bradicinina, la serotonina y las prostaglandinas. La **histamina** se libera como respuesta a los traumatismos y sus efectos vasculares son potentes. Dilata las arteriolas y constriñe las vénulas simultáneamente, de modo que el efecto neto es un incremento considerable de la P_c, con lo que aumenta la filtración hacia el exterior de los capilares y se produce edema local. La **serotonina** se libera como respuesta a las lesiones de los vasos sanguíneos y provoca vasoconstricción local (en un intento por disminuir el flujo sanguíneo y la pérdida de sangre). Se ha dicho que la serotonina interviene en la fisiopatología de los espasmos vasculares que se producen en la cefalea migrañosa. Las **prostaglandinas** producen diversos efectos sobre el músculo liso vascular. La prostaciclina y la serie de la prostaglandina E son vasodilatadoras en numerosos lechos vasculares. El tromboxano A_2 y la serie de la prostaglandina F son vasoconstrictores. La **angiotensina II** y la **vasopresina** (a través de los receptores V_1) son vasoconstrictores potentes que incrementan la RPT. El **péptido natriurético auricular** es una hormona vasodilatadora segregada por las aurículas como respuesta a los aumentos de la presión auricular.

CIRCULACIÓN CORONARIA

El flujo a través de la circulación coronaria está controlado casi en su totalidad por **metabolitos locales,** mientras que la inervación simpática sólo cumple una función de menor importancia. Los factores metabólicos locales más importantes son la **hipoxia** y la **adenosina.** Por ejemplo, si hay un aumento en la contractilidad miocárdica, aumenta la demanda de O_2 por el músculo cardíaco, además de aumentar el consumo de O_2, lo que provoca hipoxia local. Esta hipoxia hace que se vasodilaten las arterias coronarias, con lo que se produce un aumento compensador en el flujo sanguíneo coronario y en el aporte de O_2 para satisfacer las demandas del músculo cardíaco (es decir, la hiperemia activa).

Una característica inusual de la circulación coronaria es el efecto de la **compresión mecánica** de los vasos sanguíneos durante la sístole en el ciclo cardíaco. Esta compresión da lugar a un período de obstrucción breve y a una disminución del flujo sanguíneo. Cuando finaliza el período de obstrucción (es decir, la sístole), se produce una hiperemia reactiva para incrementar el flujo sanguíneo y el aporte de O_2 y para reponer la deficiencia de O_2 en la que se incurrió durante la compresión.

CIRCULACIÓN CEREBRAL

La circulación cerebral está controlada casi en su totalidad por **metabolitos locales** y tiene autorregulación e hiperemia activa y reactiva. El vasodilatador local más importante en la circulación cerebral es el $\mathbf{CO_2}$ (o H^+). El aumento en la P_{CO_2} cerebral (que produce un incremento de la concentración de H^+ y una disminución del pH) vasodilata a las arterias cerebrales, con lo que aumenta el flujo sanguíneo para ayudar a eliminar el exceso de CO_2.

Es interesante señalar que numerosas sustancias vasoactivas circulantes *no influyen* sobre la circulación cerebral debido a que su tamaño molecular es muy grande y por tanto no pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

CIRCULACIÓN PULMONAR

La regulación de la circulación pulmonar se comenta con detalle en el capítulo 5. En pocas palabras, la circulación pulmonar está controlada por el $\mathbf{O_2}$**.** El efecto del O_2 sobre la resistencia arteriolar pulmonar es el efecto *exactamente opuesto* sobre otros lechos vasculares: la **hipoxia provoca vasoconstricción** en la circulación pulmonar. Este efecto del O_2 aparentemente contrario a lo que parecería lógico se explica también en el capítulo 5. Explicado brevemente, las regiones de hipoxia en el pulmón dan lugar a vasoconstricción local, con lo que se deriva eficazmente la sangre, *alejándola* de las zonas insuficientemente ventiladas en las que se «desperdiciaría» flujo sanguíneo y *acercándola* hacia las zonas bien ventiladas donde se produce el intercambio gaseoso.

CIRCULACIÓN RENAL

La regulación del flujo sanguíneo renal se comenta en detalle en el capítulo 6. En pocas palabras, el flujo sanguíneo renal presenta una **autorregulación** férrea, de manera que el flujo permanece constante incluso cuando hay cambios en la presión de perfusión renal. La autorregulación renal es independiente de la inervación simpática y se conserva incluso cuando el riñón está denervado (es decir, en el riñón trasplantado). Se supone que la autorregulación se debe a la combinación de propiedades miógenas de las arteriolas renales y a la retroalimentación tubuloglomerular (v. cap. 6).

CIRCULACIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético está controlado tanto por **metabolitos locales** *como* por la **inervación simpática** de su músculo liso vascular. Casualmente, el grado de vasoconstricción de las arteriolas del músculo esquelético constituye uno de los determinantes principales de la **RPT,** ya que, comparada con la de otros órganos, la masa del músculo esquelético es grande.

- En **reposo,** el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético está regulado principalmente por su **inervación simpática.** El músculo liso vascular en las arteriolas del músculo esquelético está densamente inervado por fibras nerviosas simpáticas vasoconstrictoras (receptores α_1). También hay receptores β_2 en el músculo liso vascular del músculo esquelético que se activan mediante la adrenalina y que dan lugar a vasodilatación. Así, la activación de los receptores α_1 provoca vasoconstricción, aumento de la resistencia y disminución del flujo sanguíneo. La activación de los receptores β_2 da lugar a vasodilatación, disminución de la resistencia y aumento del flujo sanguíneo. Habitualmente predomina la vasoconstricción, ya que la noradrenalina, liberada desde las neuronas adrenérgicas simpáticas, estimula principalmente los receptores α_1. Por otra parte, la adrenalina liberada desde la glándula suprarrenal durante la respuesta de lucha y huida o durante el ejercicio activa a los receptores β_2 y produce vasodilatación.
- Durante el **ejercicio,** el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético está controlado principalmente por **metabolitos locales.** Aparecen cada uno de los fenómenos de control local: autorregulación e hiperemia activa y reactiva. Durante el ejercicio, la demanda de O_2 en el músculo esquelético varía según el grado de actividad y, consecuentemente, el flujo sanguíneo aumenta o disminuye para aportar el O_2 suficiente para satisfacer las demandas. Las sustancias vasodilatadoras locales en el músculo esquelético son **lactato, adenosina** y **K^+.**

  La compresión mecánica de los vasos sanguíneos en el músculo esquelético también puede producirse durante el ejercicio y provocar períodos de obstrucción breves, que van seguidos de un período de hiperemia reactiva que aumenta el flujo sanguíneo y el aporte de O_2 para reponer el débito de O_2.

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

La piel tiene vasos sanguíneos con una **inervación simpática** densa que controla su flujo sanguíneo. La función principal de la inervación simpática es modificar el flujo sanguíneo a la piel para **regular la temperatura corporal.** Por ejemplo, a medida que aumenta la temperatura corporal durante el ejercicio *se inhiben* los centros simpáticos que controlan el flujo sanguíneo cutáneo. Esta inhibición selectiva produce vasodilatación en las arteriolas cutáneas, de modo que la sangre calentada procedente del centro del cuerpo puede derivarse hacia la superficie cutánea para disipar el calor. Los metabolitos vasodilatadores locales tienen un efecto limitado sobre el flujo sanguíneo cutáneo.

Ya se han descrito los efectos de sustancias vasoactivas como la histamina. En el caso concreto de la histamina, sus efectos sobre los vasos sanguíneos son visibles en la piel. Los **traumatismos** cutáneos liberan **histamina,** que es responsable de la **triple respuesta** cutánea: enrojecimiento, eritema y pápula. La **pápula** es el edema local y se debe a las acciones histamínicas que causan la vasodilatación de las arteriolas y la vasoconstricción de las venas. Estos dos efectos en conjunto producen un aumento de la P_c y de la filtración, además de edema local.

Termorregulación

Los seres humanos mantienen una temperatura corporal normal en un valor homeostático de 37 °C. Como las temperaturas ambientales varían en gran medida, el organismo dispone de una serie de mecanismos coordinados en el hipotálamo anterior con los que generar y perder calor para mantener constante la temperatura corporal. Cuando disminuye la temperatura ambiental, el organismo produce calor y lo conserva. En el caso contrario, el organismo reacciona reduciendo la producción de calor y disipándolo.

MECANISMOS PARA GENERAR CALOR

Cuando la temperatura ambiental es inferior a la corporal se activan una serie de mecanismos que **aumentan la producción de calor y reducen su pérdida.** Entre ellos se encuentran la producción de hormonas tiroideas, la activación del sistema nervioso simpático y los escalofríos. Además, la conducta reduce la exposición cutánea al frío (p. ej., rodeando el cuerpo con los propios brazos; haciéndose un ovillo o cubriéndose con más ropa).

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son **termógenas:** sus acciones sobre los tejidos diana dan lugar a la producción de calor. Sus principales acciones son la **estimulación de la Na^+-K^+ ATPasa,** el aumento del consumo de O_2, del índice metabólico y de la producción de calor. Por tanto, es lógico que la exposición a temperaturas frías active las hormonas tiroideas. El mecanismo de dicha activación no se conoce con detalle, pero abarca el aumento de la conversión de tiroxina (T_4) a su forma activa (la triiodotironina, T_3) en los tejidos diana.

Como las hormonas tiroideas son termógenas, su exceso o su defecto va seguido de trastornos en la regulación de la temperatura corporal. En el **hipertiroidismo** (p. ej., enfermedad de Graves, tumor tiroideo) aumentan el índice metabólico, el consumo de O_2 y la producción de calor. En el hipotiroidismo (p. ej., tiroiditis, extirpación quirúrgica del tiroides o deficiencia de yodo), el índice metabólico disminuye, así como el consumo de O_2 y la producción de calor, junto con una sensibilidad extrema al frío (v. cap. 9 para una descripción completa de este tema).

Sistema nervioso simpático

Las temperaturas ambientales bajas **activan al sistema nervioso simpático,** y como consecuencia se estimulan los receptores β en el tejido adiposo multilocular **(grasa parda),** lo que aumenta el índice metabólico y la producción de calor. Esta acción del sistema nervioso simpático es sinérgica con las acciones de las hormonas tiroideas: para que produzcan una termogénesis máxima, el sistema nervioso simpático debe ser activado simultáneamente por temperaturas frías.

Una segunda consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático es la estimulación de los receptores α_1 en el músculo liso vascular de los vasos sanguíneos cutáneos, produciendo vasoconstricción. Ésta disminuye el flujo sanguíneo hacia la superficie de la piel y, en consecuencia, **reduce la pérdida de calor.**

Escalofríos

Los escalofríos comportan la activación de contracciones rítmicas del músculo esquelético y son un potente mecanismo para aumentar la producción de calor en el organismo. Las temperaturas ambientales frías activan los centros situados en el **hipotálamo posterior,** que, a su vez, activan las **motoneuronas α y γ** que inervan el músculo esquelético. Éste se contrae rítmicamente, lo que produce calor y eleva la temperatura corporal.

MECANISMOS PARA DISIPAR EL CALOR

Cuando aumenta la temperatura corporal se activan una serie de mecanismos cuya consecuencia última es una **mayor pérdida de calor** del organismo mediante radiación y convección. Dado que el calor es un producto secundario normal del metabolismo, el cuerpo debe disiparlo para mantener la temperatura corporal en su valor homeostático. Cuando aumenta la temperatura ambiental debe disiparse más calor del habitual.

Los mecanismos para disipar el calor se coordinan en el **hipotálamo anterior.** El aumento de la temperatura corporal **disminuye la actividad simpática en los vasos sanguíneos cutáneos.** Este descenso del tono simpático da lugar a un aumento del flujo sanguíneo a través de las arteriolas cutáneas y a una mayor **derivación arteriovenosa de sangre hacia los plexos venosos** cerca de la superficie cutánea. En efecto, la sangre caliente procedente del centro del cuerpo se deriva hacia su superficie y el calor se pierde mediante radiación y convección. La derivación de la sangre hasta la superficie se pone de manifiesto por el enrojecimiento y el aumento de temperatura de la piel. También aumenta la actividad de las fibras colinérgicas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas termorreguladoras que aumentan la sudoración (enfriamiento). Algunas manifestaciones de la conducta dirigidas a disipar el calor son una mayor exposición de la piel al aire (p. ej., desvistiéndose, abanicándose, etc.).

TERMORREGULACIÓN CORPORAL

El centro termorregulador se encuentra en el **hipotálamo anterior.** Este centro recibe información sobre la temperatura ambiental desde termorreceptores localizados en la piel, así como datos sobre la temperatura central desde termorreceptores en el propio hipotálamo anterior. A continuación, el hipotálamo anterior pone en marcha las respuestas adecuadas, entre las que pueden estar los mecanismos para generar o para disipar calor.

Si la **temperatura central está por debajo de la temperatura homeostática,** se activan los mecanismos generadores y conservadores de calor. Ya se ha mencionado que entre estos mecanismos se encuentran el aumento del índice metabólico (hormonas tiroideas, sistema nervioso simpático), los escalofríos y la vasoconstricción de los vasos sanguíneos cutáneos (aumento del tono simpático).

Si la **temperatura central está por encima de la temperatura homeostática** se activan los mecanismos que disipan el calor. Entre ellos están la vasodilatación de los vasos sanguíneos de la piel (disminución del tono simpático) y el aumento de la actividad de las fibras colinérgicas simpáticas hasta las glándulas sudoríparas.

FIEBRE

La fiebre es una elevación anormal de la temperatura corporal. Los **pirógenos** producen fiebre al aumentar la temperatura homeostática hipotalámica. El resultado de este cambio en el valor homeostático de la temperatura es que el centro hipotalámico detecta que la temperatura central normal es *demasiado baja* respecto al valor homeostático nuevo. A continuación, el hipotálamo anterior activa los mecanismos generadores de calor (p. ej., escalofríos) para elevar la temperatura corporal hasta el valor homeostático nuevo.

En la célula, el mecanismo de la acción pirógena es el aumento de la producción de **interleucina-1** (IL-1) por las células fagocíticas. La IL-1 actúa sobre el hipotálamo anterior para aumentar la producción local de prostaglandinas, lo que aumenta el valor homeostático de la temperatura.

La fiebre puede reducirse mediante la administración de **ácido acetilsalicílico,** que inhibe a la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la síntesis de prostaglandinas. Al inhibir la producción de prostaglandinas, el ácido acetilsalicílico (y otros inhibidores de la ciclooxigenasa) interrumpen la vía que utilizan los pirógenos para elevar el valor homeostático de la temperatura. Cuando la fiebre se trata mediante la administración de ácido acetilsalicílico, los sensores de la temperatura situados en el hipotálamo anterior detectan en ese momento a la temperatura corporal como un valor *demasiado alto* respecto al valor homeostático y ponen en marcha los mecanismos para disipar calor, entre ellos la vasodilatación y la sudoración.

TRASTORNOS DE LA TERMORREGULACIÓN

La insolación o agotamiento por calor puede aparecer como consecuencia de las respuestas del organismo ante una temperatura ambiental elevada. La vasodilatación y la sudoración son las respuestas habituales al aumento de la temperatura, y su finalidad es disipar calor. Sin embargo, si la sudoración es excesiva, puede hacer que el volumen de LEC se reduzca, que el volumen sanguíneo y la presión arterial disminuyan, y que se produzcan desvanecimientos.

El golpe de calor se produce cuando la temperatura corporal aumenta hasta el punto de dañar los tejidos. Si la respuesta normal ante una temperatura ambiental elevada se deteriora (p. ej., si no se pone en marcha la sudoración), el calor no puede disiparse adecuadamente y la temperatura central aumenta hasta valores peligrosos.

La hipertermia maligna se caracteriza por un aumento masivo en el índice metabólico, del consumo de O_2 y de la producción de calor en el músculo esquelético. Los mecanismos disipadores del calor son incapaces de contrarrestar el exceso de producción de calor y si no se trata la hipertermia, la temperatura corporal puede aumentar hasta valores peligrosamente elevados, o incluso mortales. En los individuos susceptibles, la hipertermia maligna puede deberse a la administración de **anestésicos inhalatorios.**

Funciones integradoras del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular funciona *siempre* de forma integrada. Así, es imposible comentar un cambio *sólo* en la función cardíaca (p. ej., un cambio en la contractilidad) sin considerar a continuación el efecto que este cambio podría tener sobre la presión arterial, sobre la hemodinámica o sobre los reflejos que implican a los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, sobre el sistema renina-angiotensina II-aldosterona, sobre la filtración desde los capilares y el flujo linfático y sobre la distribución del flujo sanguíneo entre los sistemas orgánicos.

La mejor manera y la más duradera de comprender las funciones integradoras del sistema cardiovascular es describiendo sus respuestas al ejercicio, a la hemorragia y a los cambios posturales.

RESPUESTAS AL EJERCICIO

Las respuestas cardiovasculares al ejercicio suponen una combinación de mecanismos locales y del sistema nervioso central (SNC). Entre las respuestas del SNC hay una **orden central** desde la corteza motora cerebral, que es la encargada de dirigir una serie de cambios en el sistema nervioso autónomo. Entre las **respuestas locales** están los efectos de los metabolitos para aumentar el flujo sanguíneo y el aporte de O_2 al músculo que está ejercitándose. Los cambios en la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH desempeñan aparentemente una *función limitada* en la dirección de dichas respuestas, ya que ninguno de estos parámetros cambia notablemente durante el ejercicio moderado.

Orden central

La orden central hace referencia a una serie de respuestas dirigidas por la corteza motora cerebral que se inician por la **anticipación del ejercicio.** Estos reflejos están desencadenados por mecanorreceptores musculares, y posiblemente por quimiorreceptores musculares, cuando se prevé o se inicia el ejercicio. No hay detalles relativos a la rama aferente de este reflejo (es decir, la información que discurre desde los músculos hasta el SNC). No obstante, está claro que la rama eferente del reflejo produce un **aumento del flujo de salida simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos y una disminución del flujo de salida parasimpático hasta el corazón.**

Una consecuencia de la orden central es un aumento en el gasto cardíaco, que es el resultado de dos efectos simultáneos sobre el corazón: (1) El incremento en la actividad simpática (receptores β_1) y el descenso en la actividad parasimpática colaboran para producir un **aumento en la frecuencia cardíaca.** (2) El aumento en la actividad simpática (receptores β_1) da lugar a un **aumento de la contractilidad, con el consiguiente aumento del volumen sistólico.**

En conjunto, los aumentos en la frecuencia cardíaca y en el volumen sistólico producen un **aumento en el gasto cardíaco.** Éste es *esencial* en la respuesta cardiovascular al ejercicio, pues garantiza que se aportarán más O_2 y nutrientes al músculo esquelético que está ejercitándose. (Si por ejemplo no aumentara el gasto cardíaco, la única manera de incrementar el flujo sanguíneo al músculo esquelético sería a través de la redistribución del flujo sanguíneo desde otros órganos.)

Recuérdese que el gasto cardíaco no puede aumentar sin un **incremento simultáneo en el retorno venoso** (relación de Frank-Starling). En el ejercicio, este aumento se logra a través de dos efectos sobre las venas: la contracción del músculo esquelético alrededor de las venas tiene una acción mecánica (compresión) y la activación del sistema nervioso simpático produce la venoconstricción. En conjunto, estos efectos sobre las venas disminuyen el volumen de sangre sin tensión y aumentan el retorno venoso al corazón. De nuevo, el aumento en el retorno venoso permite el aumento del gasto cardíaco.

Otra consecuencia del aumento en el flujo de salida simpático en la orden central es una **vasoconstricción arteriolar *selectiva*.** (1) En la circulación cutánea, las regiones esplácnicas, los riñones y los músculos inactivos, la vasoconstricción se produce a través de los receptores α_1, lo que da lugar a una mayor resistencia y a un menor flujo sanguíneo a dichos órganos. (2) Sin embargo, en el músculo esquelético en ejercicio, los efectos metabólicos locales superan a cualquiera de los efectos vasoconstrictores simpáticos, y se produce una **vasodilatación arteriolar.** (3) Otras localizaciones en las que *no* se produce vasoconstricción son la circulación coronaria (donde el flujo sanguíneo aumenta para satisfacer el aumento del consumo de O_2 miocárdico) y la circulación cerebral. (4) En la circulación cutánea hay una respuesta bifásica. Inicialmente se produce vasoconstricción (secundaria a un aumento del flujo de salida simpático); no obstante, más tarde y a medida que aumenta la temperatura corporal se produce una inhibición selectiva de la vasoconstricción cutánea simpática (v. «Termorregulación», págs. 170-172), dando lugar a vasodilatación y a disipación del calor a través de la piel.

En resumen, hay vasoconstricción en algunos lechos vasculares, de modo que el flujo sanguíneo puede redistribuirse hacia el músculo esquelético en ejercicio y hacia el corazón, manteniéndose hacia los órganos esenciales como el cerebro.

Respuestas locales en el músculo

El control local del flujo sanguíneo en el músculo esquelético en ejercicio está dirigido por la **hiperemia activa.** La producción de **metabolitos vasodilatadores** como el lactato, el potasio y la adenosina aumenta a medida que se incrementa el índice metabólico del músculo esquelético. Estos metabolitos actúan directamente sobre las arteriolas del músculo en ejercicio para producir vasodilatación local. La vasodilatación de las arteriolas da lugar a un aumento del flujo sanguíneo para satisfacer la mayor demanda metabólica del músculo. Esta vasodilatación en el músculo en ejercicio también produce una **disminución general de la RPT.** (La RPT no aumentaría si no se produjesen estos efectos metabólicos locales en el músculo en ejercicio, ya que la orden central dirige un aumento en el flujo de salida simpático hacia los vasos sanguíneos, lo cual produce vasoconstricción.)

Respuestas globales al ejercicio

Ahora podemos considerar conjuntamente los dos componentes de la respuesta cardiovascular al ejercicio, la orden central y los efectos de los metabolitos locales (tabla 4-8 y fig. 4-35). La orden central dirige un aumento en el flujo de salida simpático y una disminución en el flujo de salida parasimpático. Esto produce un **aumento del gasto cardíaco y la vasoconstricción en varios lechos vasculares** (excluidas las circulaciones del músculo esquelético en ejercicio, la coronaria y la cerebral). El aumento en el gasto cardíaco consta de dos partes: aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad. El aumento en la contractilidad provoca un mayor volumen sistólico y se manifiesta por el aumento en la presión del pulso (aumento del volumen que se bombea hacia las arterias de escasa distensibilidad). El mayor gasto cardíaco es posible porque aumenta el retorno venoso (relación de Frank-Starling) y el retorno venoso aumenta porque hay una constricción simpática de las venas (lo que disminuye el volumen sin tensión) y por la acción de compresión del músculo esquelético en ejercicio sobre las venas.

Un porcentaje mayor de lo normal de este aumento en el gasto cardíaco perfundirá al músculo esquelético en ejercicio mediante respuestas metabólicas locales: los metabolitos locales producen **vasodilatación.** En conjunto, la **RPT disminuye** debido a esta vasodilatación en el músculo esquelético, aunque otros lechos vasculares están vasoconstreñidos. Hay un aumento en la presión arterial sistólica y en la presión del pulso debido al aumento en el volumen sistólico. Sin embargo, la presión arterial diastólica sigue siendo la misma o incluso puede disminuir en respuesta a la disminución de la RPT.

Tabla 4-8 Resumen de las respuestas cardiovasculares al ejercicio

Parámetro	Respuesta al ejercicio
Frecuencia cardíaca	↑↑
Volumen sistólico	↑
Presión del pulso	↑ (aumento del volumen sistólico)
Gasto cardíaco	↑↑
Retorno venoso	↑
Presión arterial media	↑ (leve)
Resistencia periférica total (RPT)	↓↓ (vasodilatación en el músculo esquelético)
Diferencia arteriovenosa de O_2	↑↑ (aumento del consumo de O_2 en los tejidos)

RESPUESTAS ANTE LA HEMORRAGIA

Cuando una persona pierde una cantidad importante de sangre, la presión arterial disminuye rápidamente, y siguen una serie de respuestas cardiovasculares compensadoras que tratan de restablecer la presión arterial a la normalidad y de mantener la vida (fig. 4-36 y cuadro 4-3).

Fenómeno desencadenante: disminución de la presión arterial

El fenómeno desencadenante en la **hemorragia** es la pérdida de sangre y la disminución del volumen de sangre. Recuérdese (v. fig. 4-29B) cómo una disminución en el volumen sanguíneo conduce a una **disminución en la presión arterial.** Cuando el volumen sanguíneo se reduce, también lo hacen la presión sistémica media, y la curva de función vascular se desplaza hacia la izquierda. En este nuevo estado de equilibrio, las curvas de función cardíaca y vascular se cruzan en un punto de equilibrio nuevo en el que se reducen tanto el gasto cardíaco como la presión de la aurícula derecha.

Estos fenómenos pueden comprenderse también sin hacer referencia a los gráficos. Considérese que cuando se produce una hemorragia, disminuye el volumen sanguíneo total. El descenso en el volumen sanguíneo da lugar a una disminución del retorno venoso al corazón y de la presión de la aurícula derecha. Cuando disminuye el retorno venoso hay un descenso correspondiente del gasto cardíaco (mecanismo de Frank-Starling). El descenso en el gasto cardíaco conduce entonces a una disminución en la P_a, ya que la P_a es el producto del gasto cardíaco y la RPT (P_a = gasto cardíaco × RPT). Así, el gasto cardíaco y la P_a disminuyen casi inmediatamente,

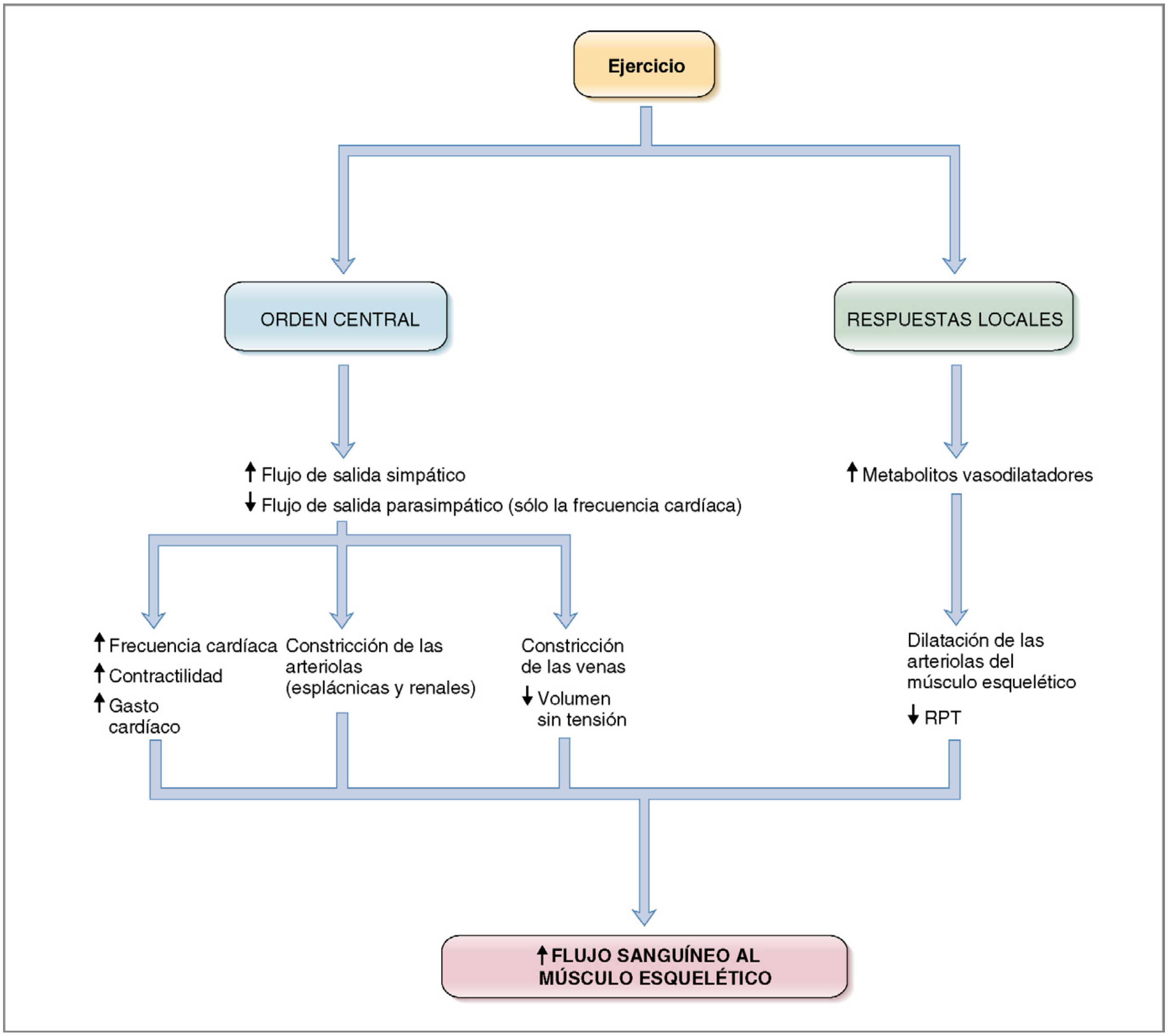

Ejercicio
ORDEN CENTRAL
RESPUESTAS LOCALES
↑ Flujo de salida simpático
↓ Flujo de salida parasimpático (sólo la frecuencia cardíaca)
↑ Metabolitos vasodilatadores
↑ Frecuencia cardíaca
↑ Contractilidad
↑ Gasto cardíaco
Constricción de las arteriolas (esplácnicas y renales)
Constricción de las venas
↓ Volumen sin tensión
Dilatación de las arteriolas del músculo esquelético
↓ RPT
↑ FLUJO SANGUÍNEO AL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Figura 4-35 **Respuestas cardiovasculares al ejercicio.** RPT, resistencia periférica total.

pero *hasta ese momento* no se ha producido *ningún cambio* en la RPT (aunque la RPT cambiará a modo de respuesta compensadora tardía).

En las primeras horas siguientes a la hemorragia, la presión arterial comienza a incrementarse gradualmente de vuelta al valor normal (previo a la hemorragia). Este aumento en la presión arterial es el resultado de las **respuestas compensadoras** en el sistema cardiovascular (fig. 4-37 y tabla 4-9; v. fig. 4-36).

En algunas personas las respuestas compensadoras fallan tras un breve aumento, la presión arterial disminuye irreversiblemente y la persona muere (shock hipovolémico). Existen infinidad de razones para este proceso irreversible, como la vasoconstricción intensa de los lechos vasculares y la insuficiencia cardíaca.

Respuestas del reflejo barorreceptor

Entre las respuestas compensadoras al descenso en la presión arterial media están las que intervienen en el reflejo barorreceptor. Los barorreceptores en el seno carotídeo detectan una disminución en la P_a y transmiten la información a la médula a través del nervio del seno carotídeo. La médula coordina una eferencia que trata de aumentar la P_a para restituirla a sus valores normales: aumenta el flujo de salida simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos y disminuye el flujo de salida parasimpático hasta el corazón. Las cuatro consecuencias de estos reflejos autónomos son: (1) **aumento de la frecuencia cardíaca,** (2) **aumento de la contractilidad,** (3) **aumento de la RPT** (secundaria a vasoconstricción

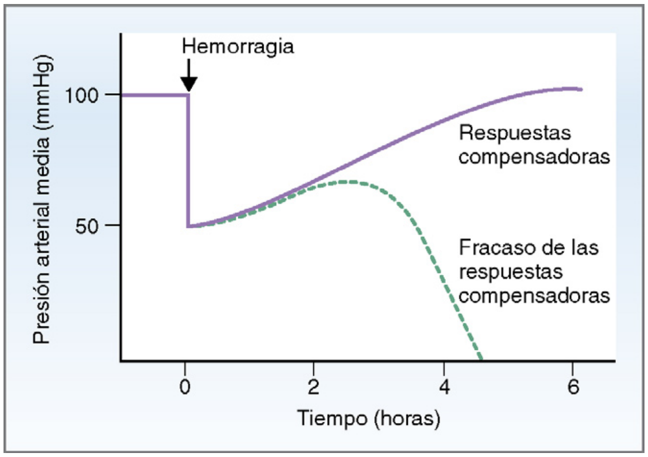


Figura 4-36 **Efecto de la hemorragia sobre la presión arterial media (P_a).** En algunas personas, las respuestas compensadoras ante la pérdida de sangre logran que la P_a vuelva a la normalidad en pocas horas; en otras personas, la respuesta compensadora fracasa y se produce un shock irreversible y la muerte del individuo.

arteriolar en numerosos lechos vasculares, pero respetando a los lechos vasculares coronario y cerebral) y (4) **constricción de las venas,** con lo que disminuye el volumen sin tensión, y aumentan el retorno venoso y el volumen sometido a tensión.

Obsérvese que cada una de estas cuatro respuestas cardiovasculares tiene la finalidad de aumentar la P_a. La constricción de las venas (que disminuyen su distensibilidad o capacitancia) favorece que regrese más sangre al corazón, aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco, y desplaza la sangre desde el lado venoso de la circulación al arterial. El aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad da lugar a un aumento del gasto cardíaco, lo que es posible gracias al incremento en el retorno venoso. Finalmente, la constricción de las arteriolas y el aumento de la RPT hacen que se «mantenga» más sangre en el lado arterial (aumento del volumen sometido a tensión y de la P_a).

CUADRO 4-3 Fisiología clínica: shock hipovolémico

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Dos adolescentes, Adam y Ben, se ven implicados en un accidente de coche y sufren una importante pérdida sanguínea. Se les traslada hasta el centro de politraumatizados más próximo. Adam presenta una P_a de 55 mmHg, una presión del pulso de 20 mmHg y una frecuencia cardíaca de 120 lat/min. Está ansioso y alerta, con una ligera disminución de la diuresis y una piel fría y pálida. Ben presenta una P_a de 40 mmHg, una presión del pulso apenas cuantificable y una frecuencia cardíaca de 160 lat/min. Está comatoso, presenta anuria y su piel está fría y cianótica.

Adam es tratado deteniendo la hemorragia y recibe una solución de lactato de Ringer intravenosa y una transfusión sanguínea. Los médicos están preparados para administrarle un fármaco inotrópico positivo, pero lo consideran innecesario porque el paciente comienza a presentar signos de mejoría. Durante las 5 h siguientes, la P_a de Adam aumenta recuperando la normalidad, mientras que su frecuencia cardíaca disminuye simultáneamente hasta un valor normal de 75 lat/min. Su piel va calentándose gradualmente y va recuperando su tono rosado normal.

Ben es tratado de la misma forma que Adam, pero fallece a pesar de los esfuerzos del equipo médico.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Estos adolescentes ilustran dos respuestas diferentes a una pérdida de sangre significativa. En el primero de ellos, Adam, la pérdida de sangre condujo a un descenso de la P_a (disminución del volumen sanguíneo → disminución de la presión sistémica media → disminución del retorno venoso → disminución del gasto cardíaco → disminución de la P_a). La disminución de la P_a desencadenó el reflejo barorreceptor, aumentando el flujo de salida simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos. Como resultado de dicho reflejo, la frecuencia del paciente aumentó tratando de elevar el gasto cardíaco. Se produjo una vasoconstricción de varios lechos vasculares (excepto el corazón y el cerebro) y aumentó la resistencia periférica total (RPT). La vasoconstricción de los vasos sanguíneos cutáneos hizo que la piel apareciese pálida y fría. Las medidas sintomáticas consistieron en una infusión intravenosa de suero salino tamponado y una transfusión, permitiendo que el paciente se recuperase por completo. Podría haberse utilizado un fármaco inotrópico positivo para aumentar el gasto cardíaco; no obstante, se consideró innecesario porque los propios mecanismos reflejos del paciente aumentaron la contractilidad miocárdica.

En el segundo paciente, Ben, fracasaron los mecanismos compensadores. Al comparar el caso con el de Adam, Ben presentaba una P_a más baja, un volumen sistólico *mucho* menor (no tenía presión del pulso), su frecuencia cardíaca era mucho mayor y la vasoconstricción era más intensa (su piel estaba fría). Sus riñones no estaban produciendo orina, lo que explica el deterioro de su cuadro. Claramente se había activado con fuerza el reflejo barorreceptor, ya que su frecuencia cardíaca era muy elevada y presentaba una vasoconstricción periférica intensa. La vasoconstricción disminuye el flujo sanguíneo hacia los órganos que *no se consideran vitales,* como la piel, tratando de preservar el flujo hacia los órganos *vitales* como el cerebro, el corazón y los riñones. En este paciente por desgracia, la vasoconstricción se extendió hasta órganos vitales y el daño isquémico provocado en los mismos tuvo consecuencias mortales. En este paciente, la isquemia miocárdica y renal resultaron especialmente devastadoras: sin oxígeno, su corazón dejó de bombear eficientemente; sin flujo sanguíneo, sus riñones no podían producir orina.

TRATAMIENTO. A pesar del tratamiento, un paciente falleció. El otro respondió bien al tratamiento que consiste en medidas para detener la hemorragia y la administración intravenosa de una solución de lactato de Ringer y de una transfusión sanguínea.

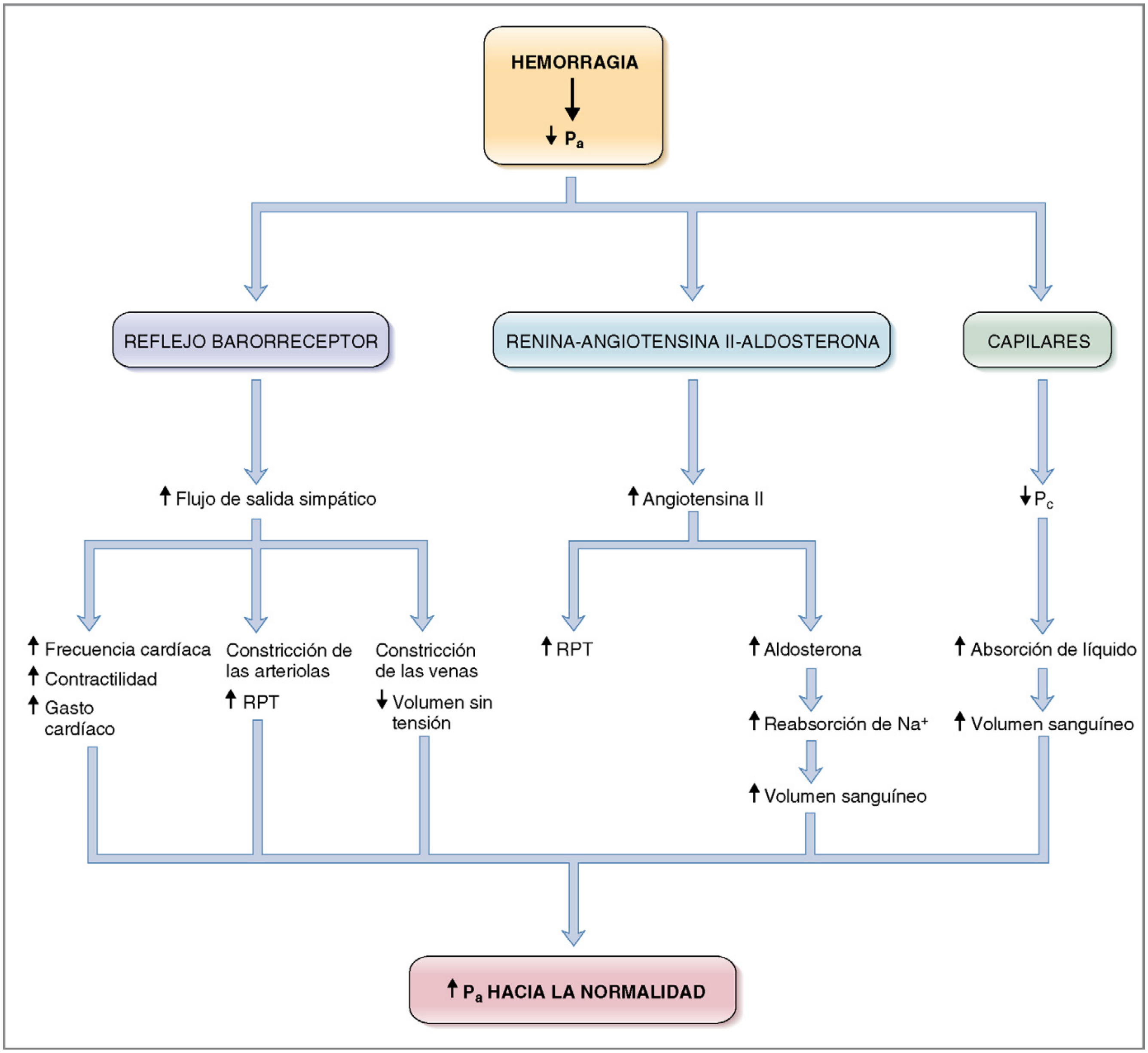

HEMORRAGIA
↓ P_a
REFLEJO BARORRECEPTOR
RENINA-ANGIOTENSINA II-ALDOSTERONA
CAPILARES
↑ Flujo de salida simpático
↑ Angiotensina II
↓ P_c
↑ Frecuencia cardíaca
↑ Contractilidad
↑ Gasto cardíaco
Constricción de las arteriolas
↑ RPT
Constricción de las venas
↓ Volumen sin tensión
↑ RPT
↑ Aldosterona
↑ Reabsorción de Na^+
↑ Volumen sanguíneo
↑ Absorción de líquido
↑ Volumen sanguíneo
↑ P_a HACIA LA NORMALIDAD

Figura 4-37 **Respuestas cardiovasculares a la hemorragia.** P_a, presión arterial media; P_c, presión hidrostática capilar; RPT, resistencia periférica total.

Respuestas del sistema renina-angiotensina II-aldosterona

Otra serie de respuestas compensadoras para disminuir la presión arterial media son las del sistema renina-angiotensina II-aldosterona. Cuando disminuye la P_a, disminuye la presión de perfusión renal, lo que estimula la secreción de renina desde las células yuxtaglomerulares renales. A su vez, la renina aumenta la producción de angiotensina I, que se convierte después en **angiotensina II.** Ésta tiene dos efectos fundamentales: (1) Produce vasoconstricción arteriolar, reforzando y añadiéndose al incremento de la RPT por el aumento del flujo de salida simpático hacia los vasos sanguíneos. (2) Estimula la secreción de **aldosterona,** que circula hasta los riñones y aumenta la reabsorción de Na^+. Al aumentar el contenido corporal total de Na^+, la aldosterona aumenta el volumen del LEC, aumentando así el volumen sanguíneo y reforzando el aumento del volumen sometido a tensión, con lo que se desplaza sangre desde las venas a las arterias.

Respuestas en los capilares

Entre las respuestas compensadoras a la hemorragia están los cambios en las fuerzas de Starling a través de las paredes capilares. Estos cambios compensadores favorecen la **absorción** de líquido hacia los capilares del modo siguiente: el aumento del flujo de salida simpático hasta los vasos sanguíneos y de la angiotensina II producen vasoconstricción arteriolar. Como resultado, se produce

Tabla 4-9 Resumen de las respuestas cardiovasculares a la hemorragia

Parámetro	Respuesta compensadora a la hemorragia*
Frecuencia de descarga del nervio del seno carotídeo	↓
Frecuencia cardíaca	↑
Contractilidad	↑
Gasto cardíaco	↑
Volumen sin tensión	↓ (produce un aumento en el retorno venoso)
Resistencia periférica total (RPT)	↑
Renina	↑
Angiotensina II	↑
Aldosterona	↑
Adrenalina circulante	↑ (secretada desde la médula suprarrenal)
Hormona antidiurética (ADH)	↑ (estimulada por la disminución del volumen sanguíneo)

*Estas respuestas compensadoras deberían compararse con los valores inmediatamente posteriores a la hemorragia, *no* con los valores previos a la hemorragia. Por ejemplo, el aumento compensador en el gasto cardíaco *no* significa que el gasto cardíaco es mayor que el de una persona normal; significa que el gasto cardíaco es mayor que inmediatamente después de haberse producido la hemorragia.

un descenso en la **presión hidrostática capilar (P_c)** que se opone a la filtración hacia el exterior de los capilares y que favorece la absorción.

Respuestas de la hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) se segrega como respuesta a los descensos en el volumen sanguíneo a través de receptores de volumen situados en las aurículas. La ADH tiene dos efectos: (1) Aumenta la reabsorción de agua en los túbulos colectores renales (receptores V_2), lo que ayuda a restablecer el volumen de sangre. (2) Da lugar a vasoconstricción arteriolar (receptores V_1), lo que refuerza los efectos vasoconstrictores de la actividad simpática y de la angiotensina II.

Otras respuestas en la hemorragia

Si un individuo desarrolla hipoxia (disminución de la Po_2) después de una hemorragia, los **quimiorreceptores** situados en los **cuerpos carotídeos y aórticos** detectan el descenso en la Po_2 y responden aumentando el flujo de salida simpático hacia los vasos sanguíneos. Como resultado, se produce vasoconstricción y aumentan la RPT y la P_a. Este mecanismo incrementa el reflejo barorreceptor (que percibe la disminución de la P_a más que el descenso de la Po_2).

Si se produce una **isquemia cerebral** después de una hemorragia, habrá un aumento local de la Pco_2 y un descenso del pH. Estos cambios activan los quimiorreceptores en el centro vasomotor medular para aumentar el flujo de salida simpático hacia los vasos sanguíneos, dando lugar a vasoconstricción periférica y a aumento de la RPT y la P_a.

RESPUESTAS A LOS CAMBIOS POSTURALES

Las respuestas cardiovasculares a los cambios posturales (o gravitatorios) se ponen de manifiesto cuando una persona pasa de la posición de decúbito supino (tumbado) a una postura en bipedestación. La persona que se pone de pie demasiado rápido puede experimentar brevemente **hipotensión ortostática** (es decir, una disminución de la presión arterial al ponerse de pie), un mareo leve y posiblemente un desmayo. Normalmente se activan una serie de respuestas cardiovasculares compensadoras rápidas en las que interviene el reflejo barorreceptor para superar este descenso inicial breve de la P_a (fig. 4-38 y tabla 4-10).

Fenómeno desencadenante: acumulación de sangre en las extremidades

Cuando una persona pasa de la posición de decúbito supino a la de bipedestación, la sangre se **acumula en las venas** de las extremidades inferiores (estasis venosa). La distensibilidad de las venas permite que se acumule en ellas una gran cantidad de sangre. Cuando la sangre se acumula en las venas, el retorno venoso al corazón disminuye, a la vez que el gasto cardíaco (mecanismo de Frank-Starling), con lo que **disminuye la presión arterial media.**

Esta estasis venosa da lugar además a un aumento de la presión hidrostática capilar en las venas de las piernas, con lo que **aumenta la filtración** de líquido hacia el líquido intersticial con una pérdida de volumen intravascular. Por ejemplo, si una persona permanece de pie durante mucho tiempo (p. ej., un soldado en posición de firmes), la filtración desde los capilares puede superar a la capacidad de los vasos linfáticos para retornar líquido a la circulación, lo que conduce a la formación de **edema** en las extremidades inferiores. El aumento de la filtración de líquido fuera de los capilares contribuye aún más a la disminución del retorno venoso y de la P_a. Cuando el descenso de la P_a es notable, la presión arterial cerebral puede descender y provocar desmayos.

Respuesta del reflejo barorreceptor

El reflejo barorreceptor interviene en la principal respuesta cardiovascular compensadora para disminuir la presión arterial media. El gasto cardíaco y la P_a

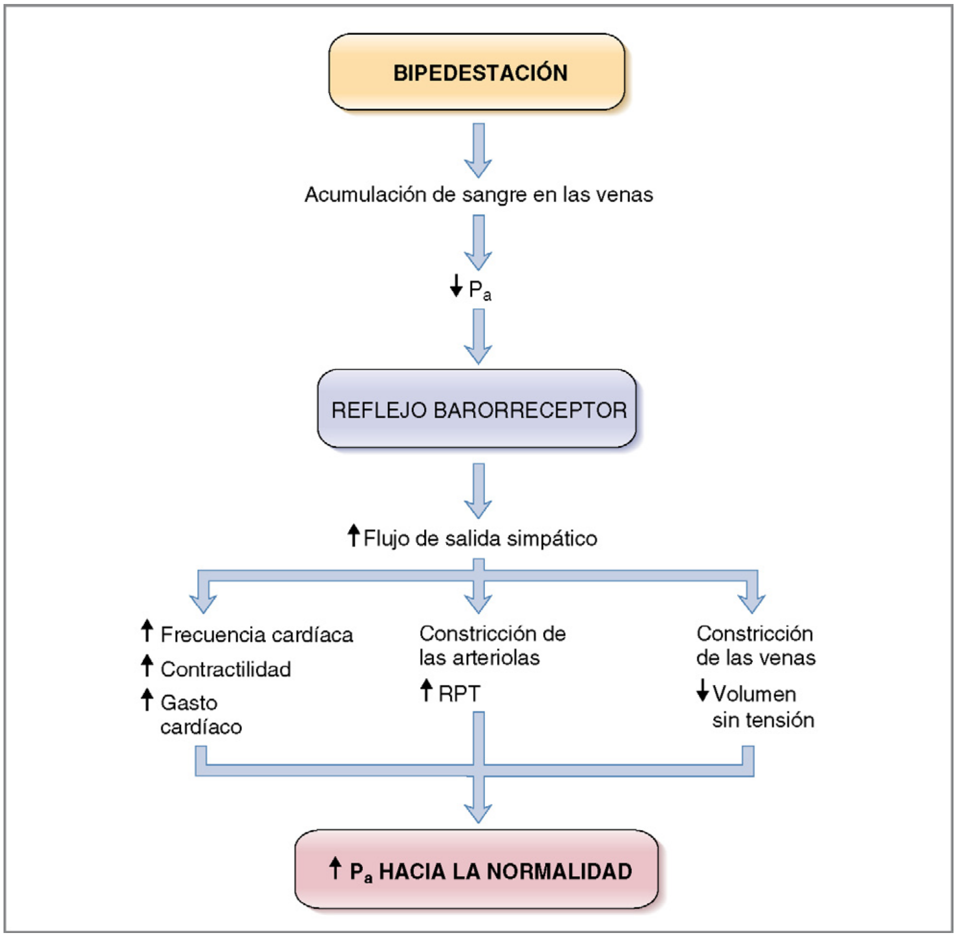

BIPEDESTACIÓN
Acumulación de sangre en las venas
↓ P_a
REFLEJO BARORRECEPTOR
↑ Flujo de salida simpático
↑ Frecuencia cardíaca
↑ Contractilidad
↑ Gasto cardíaco
Constricción de las arteriolas
↑ RPT
Constricción de las venas
↓ Volumen sin tensión
↑ P_a HACIA LA NORMALIDAD

Figura 4-38 Respuestas cardiovasculares en una persona que pasa del decúbito supino a la bipedestación. RPT, resistencia periférica total.

disminuyen a medida que la sangre se va acumulando en las venas de las extremidades inferiores y no regresa al corazón. Los barorreceptores en el seno carotídeo detectan este descenso de la P_a y envían esta información al centro vasomotor medular. El centro vasomotor dirige el **aumento en el flujo de salida simpático** al corazón y a los vasos sanguíneos y la **disminución del flujo de salida parasimpático** hacia el corazón, tratando de elevar la P_a de vuelta a la normalidad. Los resultados de estos cambios autónomos ahora nos resultan familiares: aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, constricción de las arteriolas (aumento de la RPT) y de las venas (disminución del volumen no sometido a tensión y aumento del retorno venoso). En conjunto, estos cambios aumentan el gasto cardíaco e incrementan la RPT tratando de elevar la P_a de vuelta a la normalidad.

En el cuadro 4-4 se describe la insuficiencia cardíaca y se ilustra la naturaleza integradora del sistema cardiovascular.

Tabla 4-10 Resumen de las respuestas del sistema cardiovascular a la bipedestación

Parámetro	Respuesta inicial a la bipedestación	Respuesta compensadora
Presión arterial media	↓	↑ (hacia la normalidad)
Frecuencia cardíaca	—	↑
Volumen sistólico	↓ (disminución del retorno venoso)	↑ (hacia la normalidad)
Gasto cardíaco	↓ (disminución del volumen sistólico)	↑ (hacia la normalidad)
Resistencia periférica total (RPT)	—	↑
Presión venosa central	↓ (remanso de sangre en las extremidades inferiores)	↑ (hacia la normalidad)

CUADRO 4-4 Fisiología clínica: insuficiencia cardíaca

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 60 años es ingresada en el hospital después de referir fatiga y debilidad extremas, disnea y edemas en los tobillos. Su ropa ya no le entra en la cintura y ha ganado 3 kg en el último mes. Le resulta particularmente difícil respirar cuando se tumba (ortopnea). Duerme con varias almohadas, pero no descansa. Tiene antecedentes de dolor torácico y disnea de esfuerzo.

Su exploración física revela cianosis (tono azulado de la piel), respiraciones rápidas, pulso acelerado, distensión de las venas del cuello, ascitis (líquido) en el abdomen, edema en los tobillos y piel fría y húmeda. Su fracción de eyección es de 0,30. Su presión arterial sistólica es de 100 mmHg, con una disminución de la presión del pulso. Se la trata con digoxina y un diurético y se le prescribe una dieta pobre en sodio.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Los signos y síntomas de la paciente constituyen una presentación clásica de una insuficiencia cardíaca. Los antecedentes de angina (dolor torácico) sugieren que el bloqueo de las arterias coronarias ha deteriorado el flujo sanguíneo hacia el corazón. Cuando el flujo sanguíneo coronario es insuficiente, disminuye el aporte de oxígeno hasta las células miocárdicas que están funcionando y los ventrículos son incapaces de desarrollar presiones normales para la eyección de la sangre durante la sístole. En los ventrículos se desarrolla un estado inotrópico negativo, con lo que disminuyen la contractilidad y el volumen sistólico para un volumen telediastólico concreto (desplazamiento hacia abajo de la relación de Frank-Starling; v. fig. 4-21). La disminución del volumen sistólico se refleja en la disminución de la presión del pulso y el decremento de la fracción de eyección hasta 0,30 (valor normal, 0,55): durante la sístole se expulsa una fracción del volumen telediastólico menor de lo normal. Aunque no se refleja explícitamente, el gasto cardíaco también está disminuido. La cianosis y fatigarse con facilidad son signos de un flujo sanguíneo inadecuado hasta los tejidos y de una oxigenación insuficiente de la sangre.

La mujer presenta edema (acumulación de líquido intersticial) en los pulmones, que se pone de manifiesto por la disnea, y en los tejidos periféricos. El líquido del edema se acumula cuando la filtración hacia el exterior de los capilares supera a la capacidad de los linfáticos. En su caso, había un aumento de la filtración desde los capilares debido al aumento en la presión venosa (puesta de manifiesto por la distensión de las venas del cuello). La presión venosa aumenta porque la sangre «retrocede» al lado venoso de la circulación, ya que los ventrículos son incapaces de expulsar de modo eficiente a la sangre durante la sístole. Parece que han fallado tanto el ventrículo izquierdo como el derecho, porque se ha formado edema en los pulmones (insuficiencia cardíaca izquierda) y en la periferia (insuficiencia cardíaca derecha).

El reflejo barorreceptor se ha activado en respuesta a la disminución de la Pa. (La Pa está disminuida porque la sangre se ha desplazado desde el lado arterial al lado venoso de la circulación, ya que los ventrículos han dejado de bombear adecuadamente.) El aumento de la frecuencia del pulso de la mujer y la frialdad y la humedad de su piel son debidas al reflejo barorreceptor: la disminución de la Pa activa a los barorreceptores, provocando un flujo de salida simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos (aumenta la frecuencia cardíaca y se produce vasoconstricción cutánea) y una disminución del flujo de salida parasimpático hasta el corazón (aumenta también la frecuencia cardíaca). Si se mide, la RPT estaría aumentada como consecuencia de la vasoconstricción simpática de numerosos lechos vasculares, además de la de la piel.

El sistema renina-angiotensina II-aldosterona también está activado por la Pa baja, y el aumento en los valores de angiotensina II contribuye a la vasoconstricción periférica. El aumento en los valores de aldosterona incrementa la reabsorción de Na, el contenido corporal total de Na y el volumen del LEC, perpetuando el ciclo de formación del edema.

TRATAMIENTO. Consta de dos estrategias: (1) incrementar la contractilidad de las células miocárdicas administrando inotrópicos positivos como digoxina, y (2) disminuir el contenido corporal total de Na^+ y el ciclo de la formación del edema administrando un diurético y restringiendo la ingesta de sodio.

Resumen

- El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos. Al contraerse el corazón, bombea sangre a través de la vasculatura sistémica y pulmonar. Los vasos sanguíneos actúan a modo de conductos para transportar la sangre a los tejidos. Los capilares de paredes finas actúan como los lugares para el intercambio de nutrientes y de productos de desecho.
- Los principios de la hemodinámica son los que gobiernan el flujo sanguíneo: velocidad del flujo; relaciones entre flujo, presión y resistencia, y distensibilidad de los vasos sanguíneos.
- La velocidad del flujo sanguíneo es proporcional al ritmo del volumen e inversamente proporcional al área de sección transversal. La velocidad es mínima en los capilares, que son los que presentan el área de sección mayor.
- El flujo sanguíneo es proporcional a la magnitud del gradiente de presión e inversamente proporcional a la resistencia de los vasos sanguíneos.
- La resistencia al flujo sanguíneo es proporcional a la viscosidad de la sangre y a la longitud del vaso e inversamente proporcional al radio del vaso elevado a la cuarta potencia. Las arteriolas constituyen el foco de mayor resistencia de la vasculatura. Las resistencias pueden disponerse en serie o en paralelo.

- La distensibilidad es la relación entre el volumen y la presión: cuanto mayor sea la distensibilidad del vaso sanguíneo, mayor será el volumen contenido a una presión concreta. Las venas tienen una gran distensibilidad y contienen volúmenes de sangre elevados (el volumen no sometido a tensión) a una presión baja. Las arterias tienen una distensibilidad baja y contienen volúmenes de sangre pequeños (volumen sometido a tensión) a una presión alta.
- El potencial de acción cardíaco se inicia en el nodo SA, que se despolariza espontáneamente. El potencial de acción se propaga siguiendo una secuencia específica a través del miocardio a lo largo de un sistema de conducción especializado. La conducción es rápida, salvo a través del nodo AV, donde una conducción lenta garantiza que haya tiempo suficiente para el llenado ventricular antes de la contracción.
- La fase ascendente del potencial de acción en las aurículas y los ventrículos es el resultado de la corriente de entrada de Na^+. El potencial de acción en las aurículas y los ventrículos muestra una fase de meseta que es el resultado de la corriente de entrada de Ca^{2+}. Esta meseta es la responsable de la duración larga del potencial de acción y del período refractario largo.
- La fase ascendente del potencial de acción en el nodo SA es el resultado de la corriente de entrada de Ca^{2+}. El nodo SA muestra una despolarización espontánea y lenta durante la fase 4 que lleva a las células hasta el umbral para disparar un nuevo potencial de acción. La despolarización lenta es el resultado de la corriente de entrada de Na^+ (I_f).
- El acoplamiento excitación-contracción en las células miocárdicas es similar al que se produce en el músculo esquelético. No obstante, en las células miocárdicas, el Ca^{2+} que entra en la célula durante la fase de meseta del potencial de acción actúa como desencadenante para la liberación de una mayor cantidad de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. A continuación, el Ca^{2+} se une a la troponina C para permitir la formación de enlaces cruzados.
- El inotropismo o contractilidad es la capacidad de la célula miocárdica para desarrollar tensión a una longitud celular concreta: la concentración intracelular de calcio [Ca^{2+}] determina el grado de inotropismo, de modo que las sustancias inotrópicas aumentan la [Ca^{2+}] intracelular y la contractilidad.
- Las células miocárdicas y el miocardio muestran una relación de longitud y tensión basada en el grado de solapamiento de los elementos contráctiles. La ley de Frank-Starling del corazón describe esta relación entre el gasto cardíaco y el volumen telediastólico. El volumen telediastólico refleja el retorno venoso. Por tanto, el gasto cardíaco está determinado por el retorno venoso y, en el estado de equilibrio, el gasto cardíaco y el retorno venoso son iguales.
- La P_a es el producto del gasto cardíaco y la RPT. La P_a se monitoriza y se mantiene cuidadosamente a un valor normal de 100 mmHg. El reflejo barorreceptor es un mecanismo nervioso rápido que detecta cambios en la P_a y que orquesta cambios en los flujos de salida simpático y parasimpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos para restablecer la P_a a la normalidad. El sistema renina-angiotensina II-aldosterona es un mecanismo hormonal más lento que detecta cambios en la P_a y, a través de la aldosterona, restablece la normalidad de la P_a mediante cambios en el volumen sanguíneo.
- El intercambio de líquido a través de las paredes capilares está determinado por el equilibrio de las fuerzas de Starling. La presión de Starling neta determina si se producirá filtración hacia el exterior del capilar o absorción hacia el interior del capilar. Se producirá edema si la filtración de líquido supera a la capacidad de los linfáticos para hacer que regrese a la circulación.
- El flujo sanguíneo hasta los sistemas orgánicos es un porcentaje variable del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo está determinado por la resistencia arteriolar, que puede modificarse mediante metabolitos vasodilatadores o mediante la inervación simpática.

Autoevaluación

Responda cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *¿Cuáles son las unidades de la resistencia hemodinámica?*

2 *Si la frecuencia cardíaca es de 75 lat/min, ¿cuál es el intervalo R-R en ms?*

3 *¿Cuál es el orden correcto de los fenómenos siguientes: unión del Ca^{2+} a la troponina C; tensión; liberación del Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico; potencial de acción ventricular; acumulación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico?*

4 *Si la frecuencia cardíaca es de 85 lat/min, el volumen telediastólico es de 150 ml y el volumen sistólico es de 75 ml, ¿cuál es la fracción de eyección?*

5 *¿Qué parte del ciclo cardíaco tiene el volumen ventricular más bajo: la sístole auricular o la relajación ventricular isovolumétrica?*

6 *Según las curvas de función cardíaca y vascular, un incremento en el volumen sanguíneo da lugar a ______________ de la presión de la aurícula derecha y a __________ del gasto cardíaco.*

7 *Si el gasto cardíaco es de 5,2 l/min, la frecuencia cardíaca de 76 lat/min, y el volumen telediastólico de 145 ml, ¿cuál es el volumen telesistólico?*

8 *En un capilar, si la* P_c *es de 35 mmHg,* π_c *de 25 mmHg,* P_i *de 2 mmHg y* π_i *de 1 mmHg, ¿hay absorción o filtración neta? ¿Cuál es la magnitud de la fuerza de impulso?*

9 *Cuando una persona cambia rápidamente de una posición de decúbito supino a la de bipedestación, ¿cuál de los siguientes valores disminuye: retorno venoso, gasto cardíaco, presión arterial (*P_a*)?*

10 *¿Cuál es el nombre del volumen contenido en el ventrículo izquierdo inmediatamente antes de que se contraiga?*

11 *¿Cuál de los siguientes produce un aumento de la contractilidad: disminución de la frecuencia cardíaca; aumento de la fosforilación de fosfolamban, aumento de la duración del potencial de acción?*

12 *¿Durante qué fase del potencial de acción ventricular, fase 0 o fase 4, hay una corriente de entrada mayor que la corriente de salida?*

13 *¿Qué término se aplica mejor al período refractario absoluto del potencial de acción ventricular: automatismo, excitabilidad, velocidad de conducción, potencial diastólico máximo?*

14 *Si simultáneamente se produce un aumento de la frecuencia de despolarización de la fase 4 y una hiperpolarización del potencial umbral, ¿se producirá un aumento, un decenso o ningún cambio en la frecuencia cardíaca?*

15 *Entre las respuestas que se producen después de una hemorragia, ¿cuál de las siguientes aumenta: volumen sin tensión, frecuencia cardíaca, resistencia de los lechos vasculares cutáneos, ritmo de activación de los nervios del seno carotídeo, valores de la angiotensina II?*

16 *En el mecanismo miógeno de la autorregulación, según la ley de Laplace, ¿un aumento de la presión da lugar a un aumento, un descenso o a ningún cambio en el radio del vaso sanguíneo?*

17 *De las siguientes, ¿qué circulación recibe el porcentaje más alto del gasto cardíaco: renal, pulmonar, coronaria; músculo esquelético durante un ejercicio intenso, piel durante un ejercicio intenso?*

18 *¿Cuál de los siguientes provoca un aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo: aumento de la contractilidad, disminución del volumen telediastólico, aumento de la presión aórtica?*

19 *¿Durante qué parte del ciclo cardíaco está abierta la válvula aórtica: sístole auricular, eyección ventricular rápida, diástasis?*

20 *Según las curvas de función cardíaca y vascular, un aumento en la RPT da lugar a __________ del retorno venoso y ___________ del gasto cardíaco.*

21 *¿Qué situación se asocia a una eficiencia mayor del consumo de oxígeno miocárdico: aumento del gasto cardíaco secundario a aumento de la frecuencia cardíaca o disminución del gasto cardíaco secundario a aumento de la presión aórtica?*

22 *Tres resistencias, cada una con un valor de 10, se disponen en paralelo. ¿En qué magnitud varía la resistencia total si se coloca una cuarta resistencia en paralelo con un valor de 10?*

23 *El vaso sanguíneo «A» tiene un área de sección transversal de 1* cm^2 *y el vaso sanguíneo «B», de 10* cm^2*. Si el flujo sanguíneo a través de estos dos vasos es el mismo, ¿en qué vaso es mayor la velocidad del flujo sanguíneo?*

24 *¿En qué punto estoy? Para cada uno de los puntos de la lista siguiente, indique su localización correcta en el sistema cardiovascular. La localización puede ser anatómica, una gráfica o parte de una gráfica, de una ecuación o de un concepto.*

Hendidura dícrota
Receptores β_1
$L_{máx}$
Radio elevado a la cuarta potencia
Fosfolamban
Efecto dromotrópico negativo
Presión del pulso
Automatismo normal
Fracción de eyección

LECTURAS RECOMENDADAS

Berne RM, Levy MN: Cardiovascular Physiology, 8th ed. St Louis, Mosby, 2001.

Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

Smith JJ, Kampine JP: Circulatory Physiology, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.

5

Fisiología respiratoria

Estructura del sistema respiratorio, 183
Volúmenes y capacidades pulmonares, 185
Mecánica de la respiración, 192
Intercambio de gases, 202
Transporte de oxígeno en la sangre, 209
Transporte de dióxido de carbono en la sangre, 215
Relaciones ventilación/perfusión, 217
Control de la respiración, 223
Funciones integradoras, 227
Hipoxemia e hipoxia, 231
Resumen, 232
Autoevaluación, 234

La función del sistema respiratorio es el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre el entorno y las células del organismo. Durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio el aire fresco llega al interior de los pulmones, donde el oxígeno y el dióxido de carbono se intercambian entre el aire inspirado y la sangre capilar pulmonar, y a continuación el aire se espira.

Estructura del sistema respiratorio

VÍAS AÉREAS

El sistema respiratorio incluye los pulmones y una serie de vías aéreas que los conectan con el ambiente externo. Las estructuras del sistema respiratorio se subdividen en una **zona de conducción** (o vías aéreas de conducción), que llevan el aire al interior y hacia el exterior de los pulmones, y una **zona respiratoria** recubierta con alvéolos, donde se realiza el intercambio de gases. Las funciones de las zonas de conducción y respiratoria son diferentes y las estructuras que las recubren también son distintas (fig. 5-1).

Zona de conducción

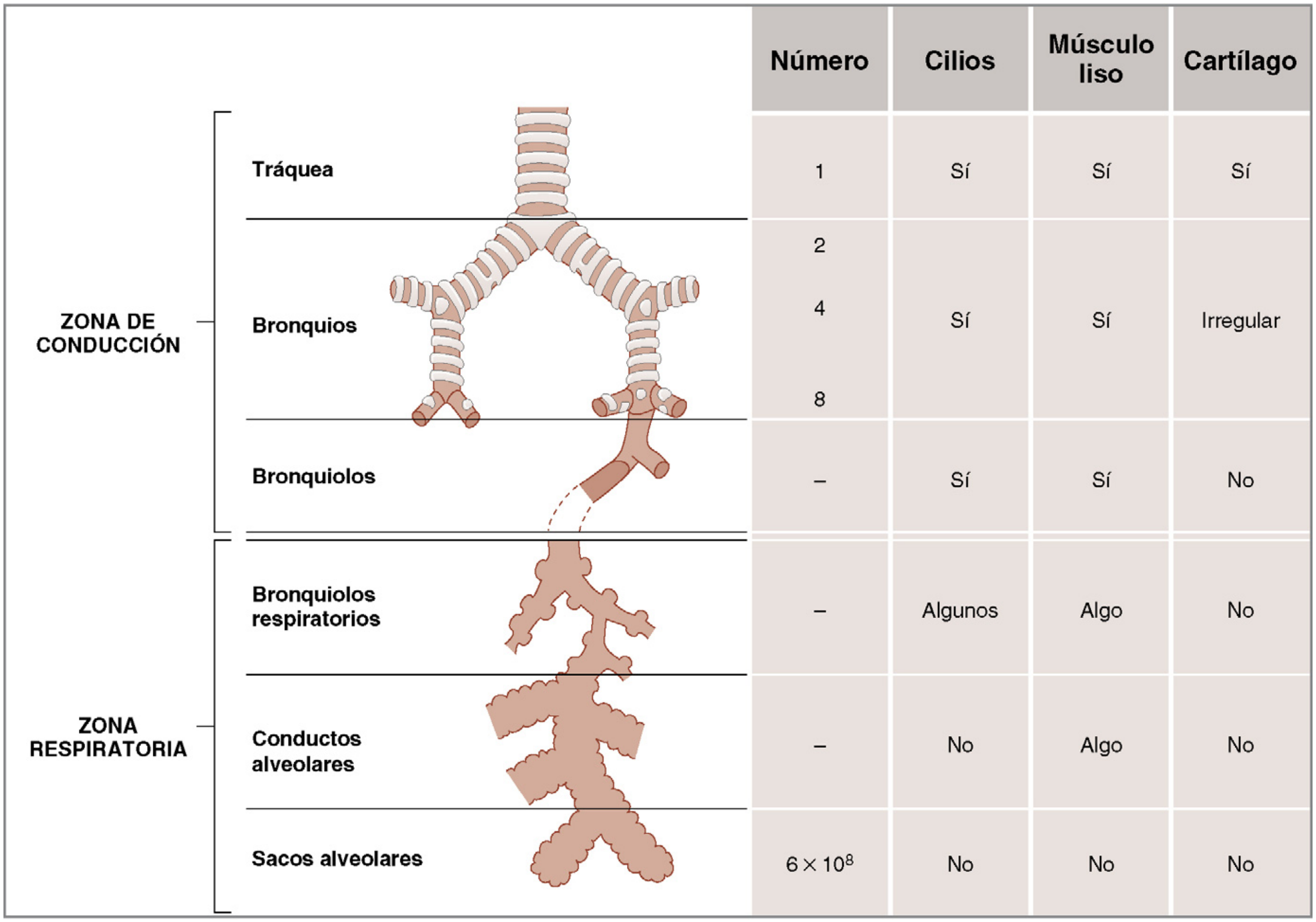
La zona de conducción incluye la nariz, la nasofaringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los bronquiolos terminales. Estas estructuras funcionan para llevar el aire al interior y hacia el exterior de la zona respiratoria y que así se produzca el intercambio de gases y para calentar, humidificar y filtrar el aire antes de que alcance la región crítica de intercambio gaseoso.

La tráquea es la principal vía aérea de conducción. Se divide en dos bronquios que llegan a los pulmones, en cuyo interior se separan en bronquios más pequeños, que, a su vez, se vuelven a dividir. Hay 23 de estas divisiones, que dan lugar a vías aéreas cada vez más pequeñas.

Las vías aéreas de conducción están recubiertas por células secretoras de moco y ciliadas que funcionan eliminando las partículas inhaladas. Aunque las partículas grandes se suelen filtrar hacia el exterior en la nariz, las pequeñas pueden entrar en las vías aéreas, donde son capturadas por el moco, que después es conducido hacia fuera por el batido rítmico de los cilios.

Las paredes de las vías aéreas de conducción están formadas por **músculo liso**. Este músculo tiene una inervación simpática además de parasimpática, que tienen efectos opuestos sobre el diámetro de la vía aérea. (1) Las neuronas adrenérgicas simpáticas activan los **receptores β_2** situados en el músculo liso bronquial, lo cual da lugar a la relajación y **dilatación** de las vías aéreas. Además, y lo que es más importante, estos receptores β_2 se activan por la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal y por los agonistas

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos



		Número	Cilios	Músculo liso	Cartílago
ZONA DE CONDUCCIÓN	Tráquea	1	Sí	Sí	Sí
	Bronquios	2 4 8	Sí	Sí	Irregular
	Bronquiolos	–	Sí	Sí	No
ZONA RESPIRATORIA	Bronquiolos respiratorios	–	Algunos	Algo	No
	Conductos alveolares	–	No	Algo	No
	Sacos alveolares	6×10^8	No	No	No

Figura 5-1 **Estructura de las vías aéreas.** Se indica el número de las diferentes estructuras correspondiente a los dos pulmones.

β_2-adrenérgicos, como el isoproterenol. (2) Las neuronas colinérgicas parasimpáticas activan los **receptores muscarínicos,** lo cual da lugar a la contracción y la **constricción** de las vías aéreas.

Los cambios en el diámetro de las vías aéreas de conducción dan lugar a cambios en su resistencia, lo cual modifica el flujo aéreo. De esta forma, los efectos del sistema nervioso autónomo sobre el diámetro de la vía aérea tienen efectos predecibles sobre la resistencia de la vía y el flujo aéreo. Los efectos más notables son los de los agonistas β_2-adrenérgicos (p. ej., adrenalina, isoproterenol y albuterol), que se emplean para dilatar las vías aéreas en el tratamiento del **asma**.

Zona respiratoria

La zona respiratoria incluye las estructuras que están recubiertas por los alvéolos y que, por lo tanto, participan en el **intercambio gaseoso**: los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los sacos alveolares. Los **bronquiolos respiratorios** son estructuras de transición. Al igual que las vías aéreas de conducción, poseen cilios y músculo liso, pero también se consideran parte de la región del intercambio de gases, porque los alvéolos, en ocasiones, pierden sus paredes. Los **conductos alveolares** están completamente recubiertos por alvéolos, pero no contienen cilios y tienen escaso músculo liso. Los conductos alveolares terminan en los **sacos alveolares**, que también están recubiertos por alvéolos.

Los **alvéolos** son evaginaciones en forma de saco de las paredes de los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los sacos alveolares. Cada pulmón tiene, aproximadamente, 300 millones de alvéolos. El diámetro de cada uno de ellos es de unos 200 µm. El intercambio de oxígeno (O_2) y de dióxido de carbono (CO_2) entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar puede ocurrir rápidamente y con eficiencia a través de los alvéolos porque las paredes alveolares son delgadas y tienen una gran **área de superficie** para la difusión.

Las paredes alveolares están bordeadas por fibras elásticas y recubiertas por células epiteliales, que se denominan neumocitos de tipo I o II (o células alveolares). Los **neumocitos de tipo II** sintetizan el **surfactante pulmonar** (necesario para reducir la tensión superficial de los alvéolos) y son capaces de regenerar a los neumocitos de tipo I y II.

Los alvéolos contienen células fagocíticas denominadas **macrófagos alveolares** que mantienen los alvéolos limpios de polvo y desechos, ya que éstos no disponen de cilios para realizar esta función. Los macrófagos se rellenan con desechos y migran hacia los bronquiolos, donde el batido ciliar los transporta hacia la vía aérea superior y la faringe, donde pueden ser deglutidos o expectorados.

FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

El flujo sanguíneo pulmonar es el gasto cardíaco del corazón derecho. Es expulsado desde el ventrículo derecho y alcanza los pulmones a través de la arteria pulmonar (v. cap. 4, fig. 4-1). Las arterias pulmonares se ramifican en arterias cada vez más pequeñas y discurren junto con los bronquios hacia las zonas respiratorias. Las arterias más pequeñas se dividen en arteriolas y después en los capilares pulmonares, que forman densas redes alrededor de los alvéolos.

Debido a los **efectos gravitacionales,** el flujo sanguíneo pulmonar no se distribuye uniformemente en los pulmones. Cuando una persona está de pie, el flujo sanguíneo es más bajo en el vértice (parte superior) de los pulmones y es más alto en la base (parte inferior). En posición de decúbito supino, estos efectos gravitacionales desaparecen. El significado fisiológico de las variaciones regionales en el flujo sanguíneo se trata más adelante en este capítulo.

Al igual que en otros órganos, la **regulación del flujo sanguíneo pulmonar** se consigue alterando la resistencia de las arteriolas pulmonares. Los cambios en la resistencia arteriolar pulmonar están controlados por factores locales, principalmente el O_2.

La **circulación bronquial** es el aporte sanguíneo a las vías aéreas de conducción (que no participan en el intercambio de gases) y es una fracción muy pequeña del flujo sanguíneo pulmonar total.

Volúmenes y capacidades pulmonares

VOLÚMENES PULMONARES

Los volúmenes estáticos del pulmón se determinan mediante un **espirómetro** (tabla 5-1). Por lo general, la persona que se somete a la prueba está sentada y respira en el interior de un espirómetro, desplazando una campana. El volumen desplazado se registra en un papel calibrado (fig. 5-2).

En primer lugar, se pide al paciente que respire tranquilamente. La respiración tranquila y normal supone la inspiración y espiración de un **volumen corriente (Vc)**. El volumen corriente normal es de unos 500 ml e incluye el volumen de aire que rellena los alvéolos *más* el volumen de aire que rellena las vías aéreas.

Después, se le pide que realice una inspiración máxima, seguida de una espiración máxima. Con esta maniobra, se ponen de manifiesto volúmenes pulmonares adicionales. El volumen adicional que se puede inspirar *por encima* del volumen corriente se denomina **volumen de reserva inspiratorio**, que es de unos 3.000 ml. El volumen adicional que se puede espirar *por debajo* del volumen corriente se denomina **volumen de reserva espiratorio,** que es de unos 1.200 ml.

El volumen de gas que queda en los pulmones después de una espiración forzada máxima es el **volumen residual (VR),** que es de, aproximadamente, 1.200 ml y no se puede medir mediante espirometría.

CAPACIDADES PULMONARES

Además de estos volúmenes pulmonares, existen varias **capacidades pulmonares;** cada capacidad pulmonar incluye dos o más volúmenes pulmonares. La **capacidad inspiratoria (CI)** está compuesta por el volumen corriente más el volumen de reserva inspiratorio y es de unos 3.500 ml (500 ml + 3.000 ml). La **capacidad residual funcional (CRF)** es resultado del volumen de reserva espiratorio (VRE) más el volumen residual y suele ser de 2.400 ml (1.200 ml + 1.200 ml). La CRF es el volumen que queda en los pulmones después de la espiración de un volumen corriente normal y se puede considerar como el **volumen de equilibrio** de los pulmones. La **capacidad vital (CV)** está compuesta por la capacidad inspiratoria más el volumen de reserva espiratorio y es de unos 4.700 ml (3.500 ml + 1.200 ml). La capacidad vital es el volumen que se puede espirar después de una inspiración máxima. Su valor aumenta con el tamaño del cuerpo, el sexo masculino y la preparación física, y disminuye con la edad. Finalmente, tal como sugiere la terminología, la **capacidad pulmonar total (CPT)** incluye todos los volúmenes pulmonares: es la capacidad vital más el volumen residual y suele ser de 5.900 ml (4.700 ml + 1.200 ml).

El volumen residual no se puede medir mediante espirometría, por lo que las capacidades pulmonares que *incluyen* el volumen residual tampoco pueden ser determinadas mediante espirometría (es decir, CRF y CPT). Entre las capacidades pulmonares que *no* son medibles mediante espirometría, la CRF (el volumen restante en los pulmones después de una espiración normal) es la que tiene mayor interés, ya que es el volumen en reposo o de equilibrio en los pulmones.

Se utilizan dos métodos para **determinar la CRF:** la dilución con helio y la pletismografía corporal.

- En el método de **dilución de helio,** el individuo respira una cantidad conocida de helio que se ha añadido al espirómetro. Puesto que el helio es insoluble en la sangre, después de algunas respiraciones, la concentración de helio en los pulmones es igual a la que existe en el espirómetro, que se puede determinar. La cantidad de helio que se ha acumulado en el espirómetro y su concentración en los pulmones se utilizan para «calcular de forma retrospectiva» el volumen pulmonar. Si esta determinación se realiza después de la espiración de un volumen corriente normal, el volumen pulmonar que se calcula es la CRF.
- La **pletismografía corporal** emplea una variante de la ley de Boyle, que afirma que para los gases a una temperatura constante, la presión del gas multiplicada por su volumen es constante (P × V = constante). Por

Tabla 5-1 Abreviaturas y valores normales asociados con la fisiología respiratoria

Abreviatura	Significado	Valor normal
P	Presión del gas o presión parcial	
$\dot{Q}$	Flujo sanguíneo	
V	Volumen del gas	
$\dot{V}$	Tasa de flujo del gas	
F	Fracción de concentración del gas	
A	Gas alveolar	
a	Sangre arterial	
v	Sangre venosa	
E	Gas espirado	
I	Gas inspirado	
L	Transpulmonar	
TM	Transmural	
Sangre arterial		
Pa_{O_2}	Presión parcial de O_2 en sangre arterial	100 mmHg
Pa_{CO_2}	Presión parcial de CO_2 en sangre arterial	40 mmHg
Sangre venosa mezclada		
$P\bar{v}_{O_2}$	Presión parcial de O_2 en sangre venosa	40 mmHg
$P\bar{v}_{CO_2}$	Presión parcial de CO_2 en sangre venosa	46 mmHg
Aire inspirado		
PI_{O_2}	Presión parcial de O_2 en aire seco inspirado	160 mmHg
PI_{CO_2}	Presión parcial de CO_2 en aire seco inspirado	0 mmHg
Aire alveolar		
PA_{O_2}	Presión parcial de O_2 en aire alveolar	100 mmHg
PA_{CO_2}	Presión parcial de CO_2 en aire alveolar	40 mmHg
Volúmenes y tasas respiratorias		
CPT	Capacidad pulmonar total	6,0 l
CRF	Capacidad residual funcional	2,4 l
CV	Capacidad vital	4,7 l
Vc	Volumen corriente	0,5 l
$\dot{V}A$	Ventilación alveolar	—
—	Frecuencia respiratoria	15 respiraciones/min
VM	Espacio muerto fisiológico	0,15 l
CVF	Capacidad vital forzada	4,7 l
$VEMS_1$	Volumen espiratorio máximo en 1 s	—
Constantes		
P_{atm}, o PB	Presión atmosférica (o barométrica)	760 mmHg (a nivel del mar)
PH_2O	Presión de vapor de agua	47 mmHg (37 °C)
TEPS	Temperatura estándar y presión en seco	273 K, 760 mmHg
TCPS	Temperatura corporal, presión, saturado	310 K, 760 mmHg, 47 mmHg
—	Solubilidad de O_2 en sangre	0,003 ml O_2/100 ml sangre/mmHg
—	Solubilidad de CO_2 en sangre	0,07 ml CO_2/100 ml sangre/mmHg
Otros valores		
—	Concentración de hemoglobina	15 g/100 ml sangre
—	Capacidad de unión con O_2 de la hemoglobina	1,34 ml O_2/g hemoglobina
$\dot{V}O_2$	Consumo de O_2	250 ml/min
$\dot{V}CO_2$	Producción de CO_2	200 ml/min
R	Cociente de intercambio respiratorio (producción de CO_2/consumo de O_2)	0,8

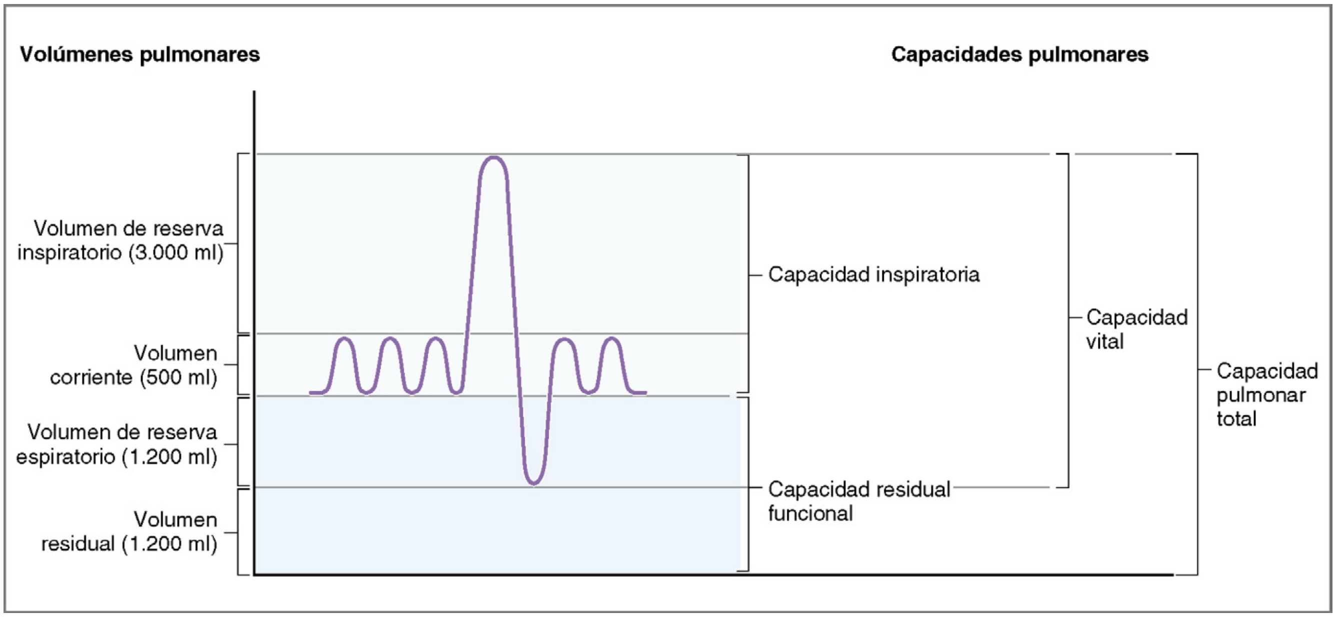


Figura 5-2 **Volúmenes y capacidades pulmonares.** Las determinaciones de los volúmenes y las capacidades pulmonares se realizan mediante espirometría. El volumen residual no se puede determinar mediante espirometría.

tanto, si el volumen aumenta, la presión debe disminuir, y si el volumen disminuye, la presión debe aumentar. Para determinar la CRF, el paciente se sienta en una cabina grande aislada denominada pletismógrafo. Después de espirar un volumen corriente normal, la pieza bucal conectada a la vía aérea del paciente se cierra y entonces éste intenta respirar. Cuando intenta inspirar, el volumen de sus pulmones aumenta y la presión disminuye. Simultáneamente, el volumen en la cabina disminuye y la presión aumenta. El incremento de la presión en la cabina se puede medir y, a partir de él, se puede calcular el volumen preinspiratorio de los pulmones, que es la CRF.

ESPACIO MUERTO

El espacio muerto es el volumen de las vías aéreas y los pulmones que **no participa en el intercambio de gases.** Es un término general que se refiere tanto al espacio muerto *anatómico* real como al espacio muerto funcional o *fisiológico*.

Espacio muerto anatómico

El espacio muerto anatómico es el **volumen de las vías aéreas de conducción,** incluidos la nariz (y/o la boca), la tráquea, los bronquios y los bronquiolos, y excluidos los bronquiolos respiratorios y los alvéolos. El volumen de las vías aéreas de conducción es de unos 150 ml. De esta forma, por ejemplo, cuando se inspira un volumen corriente de 500 ml, todo el volumen no alcanza a los alvéolos para el intercambio de gases. Un volumen de 150 ml llena las vías aéreas de conducción (el espacio muerto anatómico, donde no hay intercambio de gases) y 350 ml llenan los alvéolos. La figura 5-3 muestra que al final de la espiración las vías aéreas de conducción están llenas con aire alveolar; es decir, están llenas con aire que ya ha estado en los alvéolos y ha intercambiado los gases con la sangre capilar pulmonar. Con la inspiración del siguiente volumen corriente, este aire alveolar es el primero en entrar en los alvéolos aunque no es sometido de nuevo a intercambio de gases. El aire que entra a continuación en los alvéolos es aire fresco procedente del volumen corriente inspirado (350 ml), que experimentará intercambio de gases. El resto del volumen corriente (150 ml) no alcanza los alvéolos, pero permanece en las vías aéreas de conducción; este aire no participará en el intercambio de gases y será el primer aire espirado. (Se plantea una cuestión a partir de esto: el primer aire espirado es aire del espacio muerto que no ha experimentado intercambio de gases; para obtener una muestra de aire alveolar, debe obtenerse una muestra de aire al *final* de la espiración.)

Espacio muerto fisiológico

El concepto de espacio muerto fisiológico es más abstracto que el concepto de espacio muerto anatómico. Por definición, el espacio muerto fisiológico es el *volumen total de los pulmones que no participa en el intercambio de gases*. El espacio muerto fisiológico incluye el espacio muerto *anatómico* de las vías aéreas de conducción más un espacio muerto *funcional* de los alvéolos.

El espacio muerto funcional se puede considerar como los alvéolos ventilados que no participan en el intercambio de gases. El motivo más importante por el que los alvéolos no participan en el intercambio gaseoso es un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, o lo que se denomina defecto ventilación/perfusión, en el que los alvéolos ventilados no están perfundidos por sangre capilar pulmonar.

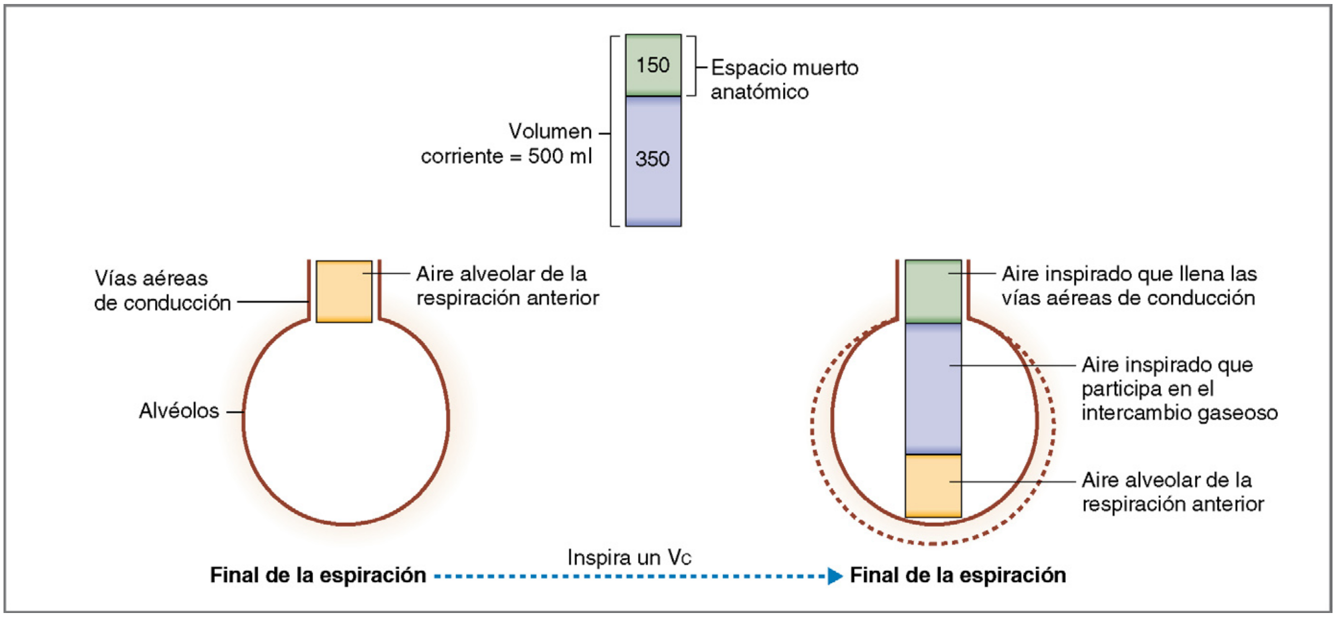

150
Espacio muerto anatómico
Volumen corriente = 500 ml
350
Vías aéreas de conducción
Aire alveolar de la respiración anterior
Alvéolos
Aire inspirado que llena las vías aéreas de conducción
Aire inspirado que participa en el intercambio gaseoso
Aire alveolar de la respiración anterior
Inspira un Vc
Final de la espiración
Final de la espiración

Figura 5-3 **Espacio muerto anatómico.** Un tercera parte de cada volumen corriente ocupa el espacio muerto anatómico. Vc, volumen corriente.

En las personas sanas, el espacio muerto fisiológico es prácticamente igual al espacio muerto anatómico. En otras palabras, la ventilación y la perfusión (flujo sanguíneo) alveolares normalmente son equiparables y el espacio muerto fisiológico es pequeño. Sin embargo, en determinadas situaciones patológicas, el espacio muerto fisiológico puede ser mayor que el espacio muerto anatómico, lo que sugiere un defecto en la ventilación/perfusión. La relación entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente proporciona una estimación del «desaprovechamiento» de la ventilación (ya sea en las vías aéreas de conducción o en los alvéolos no perfundidos).

El **volumen del espacio muerto fisiológico** se estima con el siguiente método, que se basa en la determinación de la presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) del aire mixto espirado ($P_{E_{CO_2}}$) y en las siguientes tres consideraciones: (1) *todo* el CO_2 en el aire espirado procede del intercambio de CO_2 en los alvéolos funcionantes (ventilados y perfundidos); (2) esencialmente no existe CO_2 en el aire inspirado, y (3) el espacio muerto fisiológico (alvéolos y vías aéreas no funcionantes) ni experimenta intercambio ni contribuye al CO_2. Si el espacio muerto fisiológico es 0, entonces la $P_{E_{CO_2}}$ será igual a la P_{CO_2} alveolar ($P_{A_{CO_2}}$). Sin embargo, si existe un espacio muerto fisiológico, entonces la $P_{E_{CO_2}}$ estará «diluida» por el aire del espacio muerto y la $P_{E_{CO_2}}$ será inferior a la $P_{A_{CO_2}}$ por un factor de dilución. Por tanto, al comparar la $P_{E_{CO_2}}$ con la $P_{A_{CO_2}}$, se puede determinar el factor de dilución (es decir, el volumen del espacio muerto fisiológico). Un posible problema en la determinación del espacio muerto fisiológico es que no se pueden obtener muestras directas del aire alveolar. Sin embargo, esto se puede resolver porque el aire alveolar normalmente se equilibra con el flujo capilar pulmonar (que se convierte en sangre arterial sistémica). Por tanto, la P_{CO_2} de la sangre arterial sistémica (Pa_{CO_2}) es igual a la P_{CO_2} del aire alveolar ($P_{A_{CO_2}}$). Según esta afirmación, el volumen del espacio muerto fisiológico se calcula con la siguiente ecuación:

$$V_D = V_C \times \frac{Pa_{CO_2} - P_{E_{CO_2}}}{Pa_{CO_2}}$$

donde

V_D = Espacio muerto fisiológico (ml)
V_C = Volumen corriente (ml)
Pa_{CO_2} = P_{CO_2} de sangre arterial (mmHg)
$P_{E_{CO_2}}$ = P_{CO_2} de aire mezclado espirado (mmHg)

En otras palabras, según la ecuación, el volumen del espacio muerto fisiológico es el volumen corriente (volumen espirado con una sola respiración) multiplicado por una fracción. La fracción representa la dilución de la P_{CO_2} alveolar por el aire del espacio muerto (que no contribuye con CO_2).

Para entender mejor la ecuación y su aplicación hay que tener en cuenta dos ejemplos extremos. En el primer ejemplo, se asume que el espacio muerto fisiológico es *0;* en el segundo ejemplo, se asume que el espacio muerto fisiológico es igual a *todo* el volumen corriente. En el primer ejemplo, la P_{CO_2} del aire espirado ($P_{E_{CO_2}}$) será la misma que la P_{CO_2} de la sangre arterial (Pa_{CO_2}), ya que no existe ventilación «desaprovechada»: la fracción en la ecuación es igual a 0 y por tanto, el valor calculado de VD es 0. En el segundo ejemplo, en que el espacio muerto es igual a *todo* el volumen corriente, no existe intercambio de gases: por tanto, la $P_{E_{CO_2}}$ será 0, la fracción será 1,0 y VD será igual a Vc.

FRECUENCIAS RESPIRATORIAS

La frecuencia respiratoria es el volumen de aire que entra y sale de los pulmones por unidad de tiempo. La frecuencia respiratoria se puede expresar como la ventilación *minuto* (que es la tasa total de movimiento de aire hacia el interior y exterior de los pulmones) o como ventilación *alveolar* (que se corrige por el espacio muerto fisiológico). Para calcular la ventilación alveolar, primero hay que medir el espacio muerto fisiológico, lo cual supone tomar una muestra de sangre arterial sistémica, como se ha descrito en la sección anterior.

La **ventilación minuto** viene dada por la siguiente ecuación:

$$\text{Ventilación minuto} = V_C \times \text{Respiraciones/min}$$

La **ventilación alveolar** es la ventilación minuto corregida por el espacio muerto fisiológico y se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\dot{V}_A = (\dot{V}_C - V_D) \times \text{Respiraciones/min}$$

donde

$\dot{V}_A$ = Ventilación alveolar (ml/min)

$\dot{V}_C$ = Volumen corriente (ml)

V_D = Espacio muerto fisiológico (ml)

PROBLEMA. Un hombre con un volumen corriente de 550 ml respira con una frecuencia de 14 respiraciones/min. La P_{CO_2} en sangre arterial es de 40 mmHg, y la P_{CO_2} en aire espirado es 30 mmHg. *¿Cuál es su ventilación minuto? ¿Cuál es su ventilación alveolar? ¿Qué porcentaje de cada volumen corriente alcanza los alvéolos funcionantes? ¿Qué porcentaje de cada volumen corriente es espacio muerto?*

SOLUCIÓN. La ventilación minuto es igual a las veces que respira el volumen corriente por minuto, o:

$$\begin{aligned}\text{Ventilación minuto} &= 550\ \text{ml} \times 14\ \text{respiraciones/min} \\ &= 7.700\ \text{ml}/\mathit{min}\end{aligned}$$

La ventilación alveolar es la ventilación minuto corregida por el espacio muerto fisiológico, que debe ser calculado. Este problema ilustra el método habitual para valorar el espacio muerto fisiológico, que representa estructuras que son ventiladas, pero que no están intercambiando CO_2.

$$\begin{aligned}V_D &= V_C \times \frac{Pa_{CO_2} - PE_{CO_2}}{Pa_{CO_2}} \\ &= 550\ \text{ml} \times \frac{40\ \text{mmHg} - 30\ \text{mmHg}}{40\ \text{mmHg}} \\ &= 550\ \text{ml} \times 0{,}25 \\ &= 138\ \text{ml}\end{aligned}$$

Por tanto, la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) es

$$\begin{aligned}\dot{V}_A &= (V_C - V_D) \times \text{Respiraciones/min} \\ &= (500\ \text{ml} - 138\ \text{ml}) \times 14\ \text{respiraciones/min} \\ &= 412\ \text{ml} \times 14\ \text{respiraciones/min} \\ &= 5.768\ \text{ml/min}\end{aligned}$$

Si el volumen corriente es 550 ml y el espacio muerto fisiológico es 138 ml, entonces el volumen de aire fresco que alcanza a los alvéolos funcionantes en cada respiración es 412 ml, o el 75% de cada volumen corriente. Según esto, el espacio muerto es el 25% de cada volumen corriente.

ECUACIÓN DE VENTILACIÓN ALVEOLAR

La ecuación de ventilación alveolar es la *relación fundamental de la fisiología respiratoria* y describe la relación inversa entre la ventilación alveolar y la P_{CO_2} alveolar (PA_{CO_2}). La ecuación de ventilación alveolar se expresa como sigue:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2} \times K}{PA_{CO_2}}$$

o, *reordenando,*

$$PA_{CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2} \times K}{\dot{V}_A}$$

donde

$\dot{V}_A$ = Ventilación alveolar (ml/min)

$\dot{V}_{CO_2}$ = Tasa de producción de CO_2 (ml/min)

PA_{CO_2} = P_{CO_2} alveolar (mmHg)

K = Constante (863 mmHg)

La **constante K** es igual a 863 mmHg en condiciones TCPS y cuando $\dot{V}_A$ y $\dot{V}_{CO_2}$ se expresan en las mismas unidades (p. ej., ml/min). Las siglas **TCPS** significan que el aire está a la temperatura corporal (310 K, es decir 37 °C), a la presión atmosférica ambiental (760 mmHg) y saturado con vapor de agua.

Empleando la forma reordenada de la ecuación, la P_{CO_2} alveolar se puede predecir si se conocen dos variables: (1) la tasa de **producción de CO_2** a partir del metabolismo aeróbico de los tejidos, y (2) la **ventilación alveolar** que excreta este CO_2 en el aire espirado.

Un punto crítico que debe explicarse a partir de la ecuación de ventilación alveolar es que *si la producción de CO_2 es constante, entonces la PA_{CO_2} está determinada por la ventilación alveolar*. Para un nivel constante de producción de CO_2, existe una relación hiperbólica entre la PA_{CO_2} y el $\dot{V}_A$ (fig. 5-4). Los incrementos en la ventilación alveolar provocan la disminución de la PA_{CO_2}; por el contrario, las disminuciones de la ventilación alveolar originan un aumento de la PA_{CO_2}.

Otra forma de pensar acerca de la ecuación de ventilación alveolar consiste en considerar cómo se alterará la relación entre la PA_{CO_2} y $\dot{V}_A$ por los cambios en la

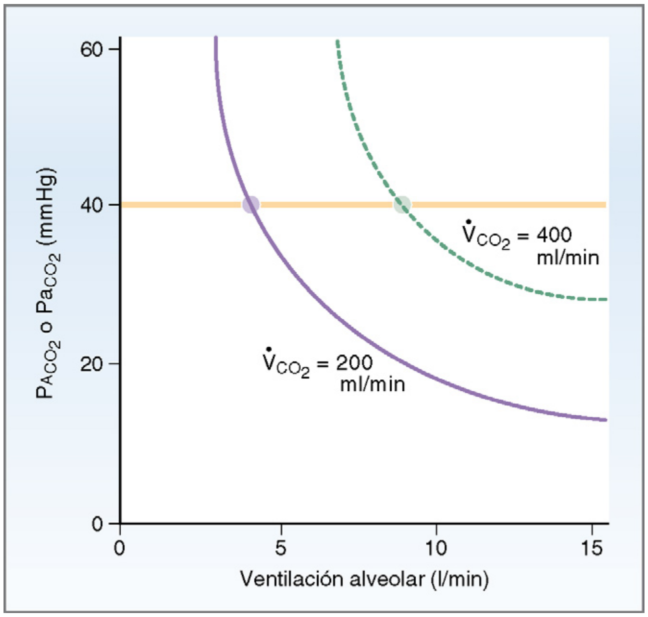


Figura 5-4 La P_{CO_2} alveolar o arterial como una función de la ventilación alveolar. La relación se describe por la ecuación de ventilación alveolar. Cuando la producción de CO_2 se dobla de 200 a 400 ml/min, la ventilación alveolar también debe ser el doble para mantener la P_{ACO_2} y la Pa_{CO_2} en 40 mmHg.

producción de CO_2. Por ejemplo, si la producción de CO_2, o $\dot{V}_{CO_2}$, es el doble (p. ej., durante el ejercicio extremo), la relación hiperbólica entre la P_{ACO_2} y el $\dot{V}_A$ se desplaza hacia la derecha (v. fig. 5-4). En estas condiciones, la única forma de mantener la P_{ACO_2} en su valor normal (unos 40 mmHg) es que la ventilación alveolar también sea doble. El gráfico muestra que si la producción de CO_2 aumenta desde 200 ml/min hasta 400 ml/min, la P_{ACO_2} se mantiene en 40 mmHg si, simultáneamente, el $\dot{V}_A$ aumenta desde 5 a 10 l/min.

ECUACIÓN DE GAS ALVEOLAR

La ecuación de ventilación alveolar describe la dependencia de la P_{CO_2} alveolar respecto de la ventilación alveolar. Una segunda ecuación, la **ecuación del gas alveolar,** se emplea para predecir la P_{O_2} alveolar basada en la P_{CO_2} alveolar, tal como se ilustra por el diagrama oxígeno-dióxido de carbono en la figura 5-5. La ecuación del gas alveolar se expresa como sigue:

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{R} + \text{Factor de corrección}$$

donde

PA_{O_2} = P_{O_2} alveolar (mmHg)
PI_{O_2} = P_{O_2} en aire inspirado (mmHg)
Pa_{CO_2} = P_{CO_2} alveolar (mmHg)
R = Razón de intercambio respiratorio o cociente respiratorio (CO_2/consumo de O_2)

El factor de corrección es pequeño y suele ignorarse. En condiciones estables, R (el cociente de intercambio respiratorio) es igual al cociente respiratorio. Según la ecuación de ventilación alveolar previa, cuando la ventilación alveolar se divide por dos, la P_{ACO_2} se dobla (porque se elimina menos CO_2 de los alvéolos). Una segunda consecuencia de dividir entre dos la ventilación alveolar es que la P_{AO_2} disminuirá (una disminución en la ventilación alveolar significa que llega menos oxígeno al interior de los alvéolos). La ecuación del gas alveolar predice el cambio que ocurrirá en la P_{AO_2} para un cambio

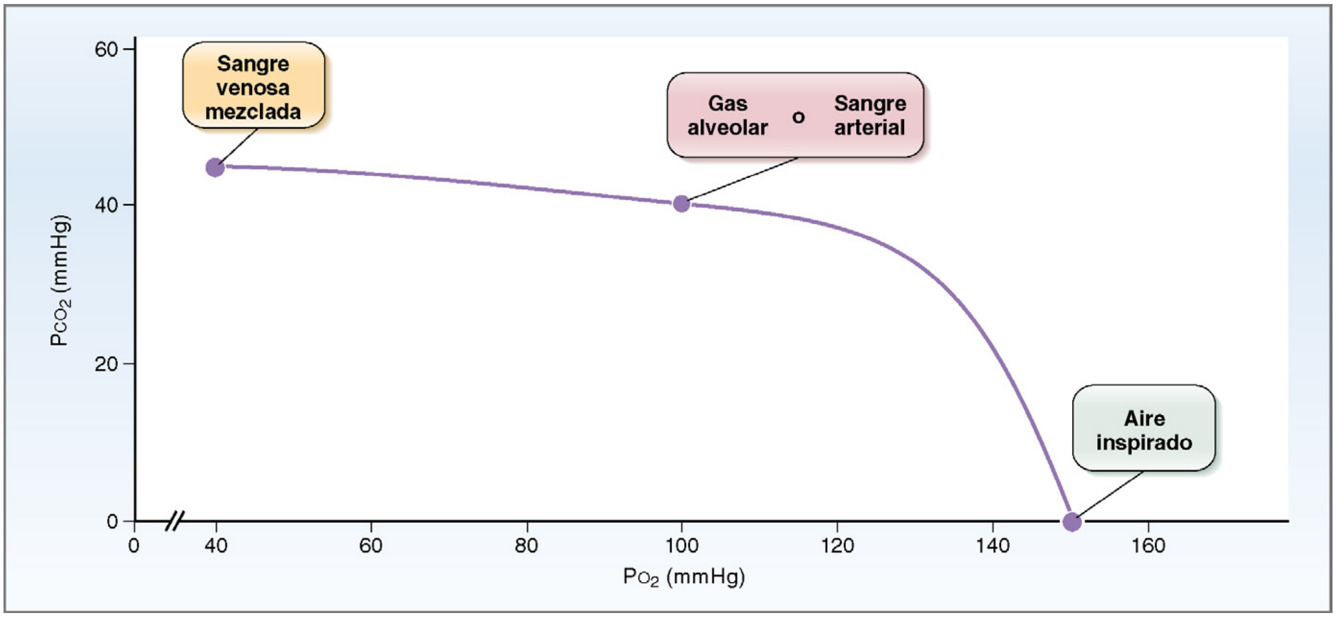


Figura 5-5 La P_{CO_2} como una función de la P_{O_2}. La relación se describe por la ecuación del gas alveolar. Las variaciones de la P_{O_2} entre el aire inspirado y la sangre venosa mezclada son mucho mayores que las variaciones de la P_{CO_2}.

determinado en la PA_{CO_2}. El valor normal de la tasa de intercambio respiratorio es 0,8, por lo que cuando la ventilación alveolar se divide entre dos, la *disminución* de la PA_{O_2} será ligeramente mayor que el *incremento* de la PA_{CO_2}. Resumiendo, cuando el V_A se divide entre dos, la PA_{CO_2} se dobla y la PA_{O_2} es ligeramente mayor de la mitad.

La inspección posterior de la ecuación del gas alveolar revela que, si por algún motivo, la tasa de intercambio respiratorio cambia, la relación entre PA_{CO_2} y PA_{O_2} también cambia. Como se ha dicho, el valor normal de la tasa de intercambio respiratorio es 0,8. Sin embargo, si la tasa de producción de CO_2 disminuye en relación con la tasa de consumo de O_2 (p. ej., si el cociente respiratorio y la tasa de intercambio respiratorio son 0,6 en lugar de 0,8), entonces la PA_{O_2} disminuirá en relación con la PA_{CO_2}.

PROBLEMA. Un hombre tiene una tasa de producción de CO_2 que representa el 80% de la tasa de consumo de O_2. *Si su P_{CO_2} arterial es 40 mmHg y la P_{O_2} en aire traqueal humidificado es 150 mmHg, ¿cuál es su P_{O_2} alveolar?*

SOLUCIÓN. Para resolver este problema, una asunción básica es que la sangre arterial se equilibra con el aire alveolar. Por tanto, la PA_{CO_2} (necesaria para la ecuación de gas alveolar) es igual a la Pa_{CO_2} (proporcionada en el problema). Mediante la ecuación de gas alveolar, la PA_{O_2} se puede calcular a partir de la PA_{CO_2} si se conocen el cociente respiratorio y la P_{O_2} del aire inspirado. Se sabe que la producción de CO_2 es el 80% del consumo

de O_2; por tanto, el cociente respiratorio es 0,8, un valor normal. La PA_{O_2} se calcula de la siguiente forma:

$$
\begin{aligned}
PA_{O_2} &= PI_{O_2} - PA_{CO_2}/R \\
&= 150\,\text{mmHg} - 40\,\text{mmHg}/0{,}8 \\
&= 150\,\text{mmHg} - 50\,\text{mmHg} \\
&= 100\,\text{mmHg}
\end{aligned}
$$

Este valor calculado de la PA_{O_2} se puede confirmar en el diagrama de O_2-CO_2 que se muestra en la figura 5-4. El gráfico indica que el gas alveolar o la sangre arterial con una P_{CO_2} de 40 mmHg tendrá una P_{O_2} de 100 mmHg cuando el cociente respiratorio es 0,8, exactamente el valor calculado por la ecuación de gas alveolar.

VOLÚMENES ESPIRATORIOS FORZADOS

La capacidad vital es el volumen que se puede espirar después de una inspiración máxima. La **capacidad vital *forzada* (CVF)** es el volumen total de aire que se puede espirar de forma *forzada* después de una inspiración máxima, como se muestra en la figura 5-6. El volumen de aire que se puede espirar de forma forzada en el primer segundo se denomina **$VEMS_1$ (volumen espiratorio máximo en 1 segundo).** Así, el volumen acumulado espirado en 2 s se denomina **$VEMS_2$** y el volumen acumulado en 3 s se denomina **$VEMS_3$.** Normalmente, toda la capacidad vital se puede espirar de forma forzada en 3 s, por lo que no es necesario definir «$VEMS_4$».

La CVF y el $VEMS_1$ son índices útiles de enfermedad pulmonar. Específicamente, la fracción de la capacidad

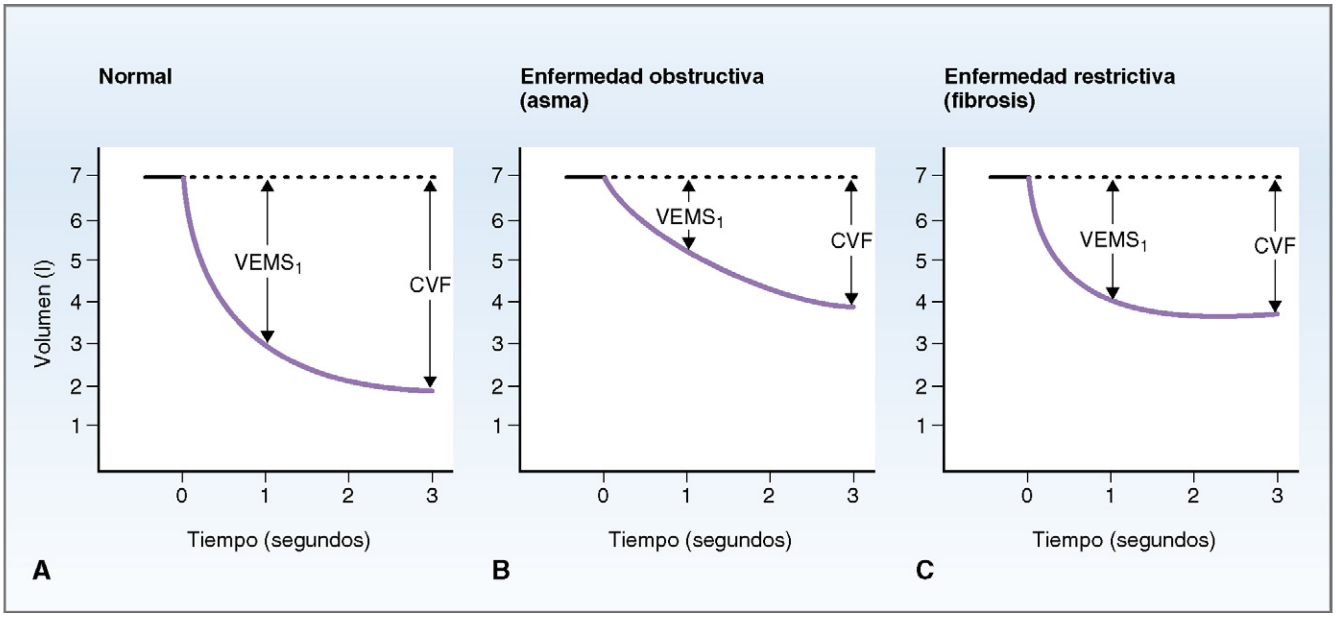


Figura 5-6 **VCF y $VEMS_1$ en individuos sanos y en pacientes con enfermedad pulmonar.** Primero inspiran lo máximo que pueden y después espiran de forma forzada. **A-C,** Los gráficos muestran la fase de espiración forzada. El volumen total que se espira de forma forzada se denomina capacidad vital forzada (CVF). El volumen espirado en el primer segundo se denomina $VEMS_1$.

vital que se puede espirar en el primer segundo, $VEMS_1$/CVF, se puede utilizar para diferenciar varias enfermedades. Por ejemplo, en una persona **sana,** el cociente $VEMS_1$/CVF es aproximadamente 0,8, lo que significa que el 80% de la capacidad vital puede ser espirado en el primer segundo de una espiración forzada (v. fig. 5-6A). En un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva como el **asma,** tanto la CVF como el $VEMS_1$ están reducidos, pero el $VEMS_1$ más que la CVF. Por tanto, el cociente $VEMS_1$/CVF también está reducido, lo que es habitual en la obstrucción de la vía aérea con incremento de la resistencia al flujo aéreo espiratorio (v. fig. 5-6B). En un paciente con una enfermedad pulmonar restrictiva como la **fibrosis,** tanto la CVF como el $VEMS_1$ están reducidos, pero el $VEMS_1$ *menos* que la CVF. Por tanto, en la fibrosis, el cociente $VEMS_1$/CVF está aumentado (v. fig. 5-6C).

Mecánica de la respiración

MÚSCULOS UTILIZADOS EN LA RESPIRACIÓN

Músculos de la inspiración

El **diafragma** es el músculo más importante para la inspiración. Cuando el diafragma se contrae, el contenido abdominal es empujado hacia abajo y las costillas se horizontalizan hacia arriba y hacia fuera. Estos cambios causan el aumento del volumen intratorácico, que disminuye la presión intratorácica e inicia el flujo de aire al interior de los pulmones. Durante el **ejercicio,** cuando la frecuencia de respiración y el volumen corriente aumentan, los **músculos intercostales externos** y los **músculos accesorios** también se utilizan para una inspiración más vigorosa.

Músculos de la espiración

Normalmente, la inspiración es un proceso pasivo. El aire es extraído de los pulmones por el gradiente de presión inversa entre los pulmones y la atmósfera hasta que el sistema alcanza de nuevo su punto de equilibrio. Durante el **ejercicio** o en enfermedades en las que aumenta la resistencia de la vía aérea (p. ej., **asma**), los músculos espiratorios pueden ayudar al proceso espiratorio. Los músculos de la espiración incluyen los **músculos abdominales**, que comprimen la cavidad abdominal y empujan el diafragma hacia arriba, y los **músculos intercostales internos**, que estiran de las costillas hacia abajo y hacia dentro.

ADAPTABILIDAD

El concepto de adaptabilidad tiene el mismo significado en el sistema respiratorio que en el sistema cardiovascular: la adaptabilidad describe la **distensibilidad** del sistema. En el sistema respiratorio, la adaptabilidad de los pulmones y de la pared torácica es de interés primordial. Hay que recordar que la adaptabilidad es una medida de cómo cambia el volumen como resultado de un cambio de la presión. De esta forma, la adaptabilidad pulmonar describe el cambio en el volumen pulmonar para un determinado cambio en la presión.

La adaptabilidad de los pulmones y de la pared torácica guarda una relación *inversa* con sus propiedades elásticas o **elastancia.** Para apreciar la relación inversa entre la adaptabilidad y la elastancia, hay que pensar en dos bandas elásticas de goma, una fina y otra gruesa. La banda de goma fina tiene la cantidad más pequeña de «tejido» elástico (se estira fácilmente y es muy distensible y adaptable). La banda de goma gruesa tiene la mayor cantidad de «tejido» elástico, es difícil de estirar y es menos distensible y adaptable. Además, cuando se estira la banda de goma gruesa, con su mayor elastancia, «vuelve hacia atrás» con mayor vigor que la banda de goma fina. Igual sucede con las estructuras pulmonares: cuanto mayor es la cantidad de tejido elástico, mayor es la tendencia a «volver hacia atrás» y mayor la fuerza de recuperación elástica, pero menor es la adaptabilidad.

La determinación de la adaptabilidad pulmonar requiere la determinación simultánea de la presión y el volumen pulmonares. Sin embargo, el término para la presión puede ser ambiguo, ya que «presión» puede significar presión en el *interior* de los alvéolos, presión en el *exterior* de los alvéolos e incluso presión *transmural* a través de las paredes alveolares. La **presión transmural** es la presión a través de una estructura, como por ejemplo, la diferencia entre la presión intraalveolar y la presión intrapleural. (El espacio intrapleural se encuentra entre los pulmones y la pared torácica.) Finalmente, las presiones pulmonares siempre *se refieren a la presión atmosférica*, que se considera 0. Las presiones superiores a la presión atmosférica son positivas y las inferiores a la presión atmosférica son negativas.

Adaptabilidad de los pulmones

La relación presión-volumen en un pulmón aislado se ilustra en la figura 5-7. Para ver esta demostración, se ha extraído un pulmón y se ha colocado en un recipiente. El espacio exterior al pulmón es análogo al espacio intrapleural. La presión externa al pulmón se modifica con una bomba de vacío para simular los cambios de las presiones intrapleurales. Cuando la presión exterior al pulmón cambia, se determina el volumen del pulmón con un espirómetro. El pulmón se infla con presión externa negativa y después se desinfla reduciendo la presión externa negativa. La secuencia de inflado después de la deflación da lugar a un **bucle de presión-volumen.** La pendiente de cada una de las ramas de la curva presión-volumen es la **adaptabilidad** del pulmón aislado.

En el experimento del pulmón **relleno con aire,** las vías aéreas y los alvéolos están abiertos a la atmósfera y la presión alveolar es igual a la presión atmosférica. Cuando la presión exterior al pulmón se vuelve más negativa con la bomba de vacío, los pulmones se inflan y su volumen aumenta. Por tanto, esta presión externa negativa que expande los pulmones es una **presión de expansión**. Los pulmones se rellenan con aire durante la **rama inspiratoria** de la curva presión-volumen. Con las presiones de expansión más altas, cuando los alvéolos están llenos hasta el límite, se vuelven más rígidos y menos

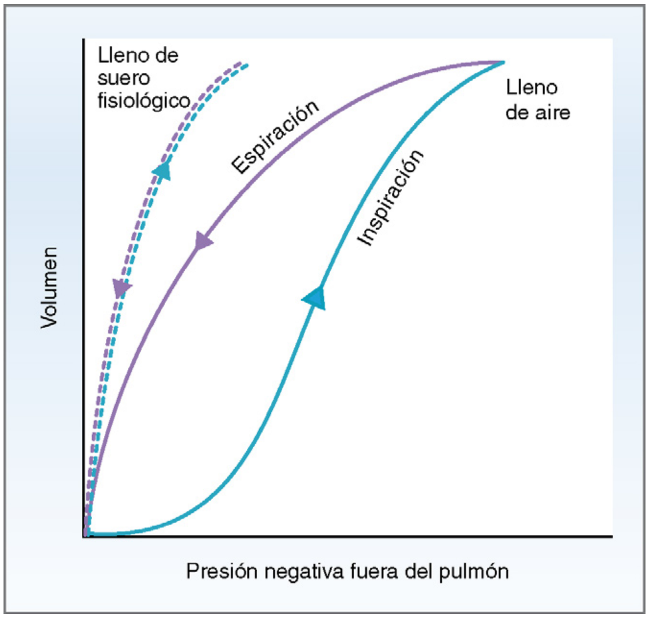


Figura 5-7 Adaptabilidad del pulmón. La relación entre el volumen del pulmón y su presión se obtiene mediante el inflado de un pulmón aislado. La inclinación de cada curva es la adaptabilidad. En el pulmón lleno de aire, la inspiración (inflado) y la espiración (desinflado) siguen curvas diferentes, lo cual se conoce como histéresis.

adaptables, y la curva se aplana. Cuando los pulmones están expandidos en su punto máximo, la presión exterior a los pulmones se hace gradualmente menos negativa, dando lugar a que el volumen pulmonar disminuya a lo largo la **rama espiratoria** de la curva presión-volumen.

Una característica inusual de la curva presión-volumen para el pulmón lleno de aire es que las pendientes de las relaciones para la inspiración y la espiración son diferentes, un fenómeno denominado **histéresis.** Puesto que la pendiente de la relación presión-volumen es la adaptabilidad, se deduce que la adaptabilidad del pulmón también debe ser diferente en la inspiración y en la espiración. Para una presión exterior determinada, el volumen del pulmón es mayor durante la espiración que durante la inspiración (y lo mismo ocurre con la adaptabilidad). Generalmente, **la adaptabilidad se mide en la rama espiratoria** de la curva presión-volumen, puesto que la rama inspiratoria se complica por la disminución de la adaptabilidad a las presiones de expansión máximas.

¿Por qué las ramas de inspiración y espiración de la curva de adaptabilidad pulmonar son diferentes? Puesto que la adaptabilidad es una propiedad intrínseca del pulmón, que depende de la cantidad de tejido elástico, se podría pensar que las dos curvas deberían ser la misma. La explicación para las diferentes curvas (es decir, la histéresis) se encuentra en la **tensión superficial** en la interfase líquido-aire en el pulmón relleno de aire: las fuerzas de atracción intermoleculares entre las moléculas líquidas que recubren el pulmón son mucho más fuertes que las existentes entre las moléculas de líquido y aire. Las curvas para la inspiración y la espiración en el pulmón relleno de aire son diferentes por el siguiente motivo:

- En la **rama inspiratoria,** se empieza con un volumen pulmonar bajo en el que las moléculas líquidas están más juntas y las fuerzas intermoleculares son mayores; para inflar el pulmón, primero hay que romper estas fuerzas intermoleculares. El surfactante (v. más adelante en este capítulo) interviene en la histéresis. Brevemente, el surfactante es un fosfolípido producido por las células alveolares de tipo II que funciona como un detergente reductor de la tensión superficial y que aumenta la adaptabilidad pulmonar. Durante el inflado del pulmón (rama inspiratoria), el surfactante (recién producido por las células alveolares de tipo II) entra en la capa de líquido que recubre los alvéolos y rompe estas fuerzas intermoleculares para reducir la tensión superficial. En la parte inicial de la curva de inspiración, con volúmenes pulmonares más bajos, el área de superficie pulmonar aumenta más rápidamente de lo que se puede añadir surfactante a la capa líquida; de esta forma, la densidad del surfactante es baja, la tensión superficial es alta, la adaptabilidad es baja y la curva es aplanada. A medida que se va hinchando el pulmón, la densidad del surfactante aumenta, lo que disminuye la tensión superficial, aumenta la adaptabilidad e incrementa la pendiente de la curva.
- En la **rama espiratoria**, se empieza con un volumen pulmonar alto, en el que las fuerzas intermoleculares de las moléculas de líquido son bajas; no es necesario romper las fuerzas intermoleculares para desinflar el pulmón. Durante el desinflado del pulmón (rama espiratoria), el área de la superficie pulmonar disminuye más rápidamente de lo que se puede eliminar el surfactante de la capa líquida y la densidad de las moléculas de surfactante aumenta rápidamente, lo que disminuye la tensión superficial y aumenta la adaptabilidad; así, la porción inicial de la rama espiratoria es plana. A medida que aparece la espiración, el surfactante se elimina de la capa líquida y la densidad del surfactante se mantiene relativamente constante, al igual que la adaptabilidad del pulmón.

En resumen, para el pulmón lleno de aire, las curvas de adaptabilidad observadas están determinadas en parte por la adaptabilidad intrínseca del pulmón y en parte por la tensión superficial en la interfase líquido-aire. La función de la tensión superficial se demuestra por la repetición del experimento en un **pulmón relleno de suero fisiológico**. Las ramas de inspiración y de espiración son las mismas cuando la interfase líquido-aire y, por tanto, la tensión superficial, se elimina.

Adaptabilidad de la pared torácica

La figura 5-8 muestra la relación entre los pulmones y la pared torácica. Las vías aéreas de conducción están representadas por un tubo único y la región de intercambio de gases, por un alvéolo único. El espacio intrapleural (entre los pulmones y la pared torácica) se muestra mucho mayor que su tamaño real. Al igual que los pulmones, la pared torácica es adaptable. Su adaptabilidad se puede

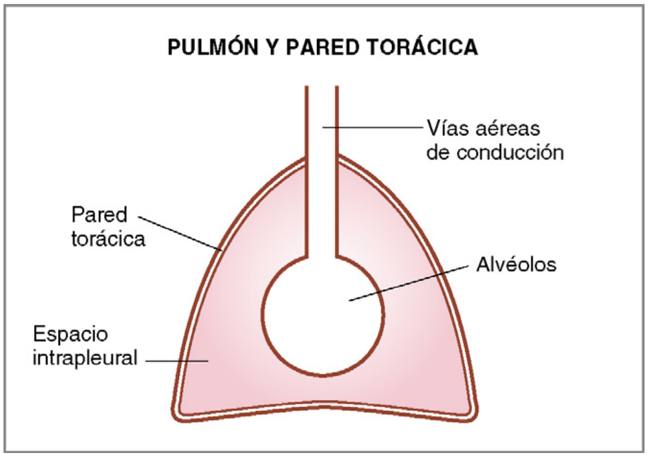


Figura 5-8 Representación esquemática del sistema del pulmón y de la pared torácica. El espacio intrapleural está exagerado; se encuentra en los pulmones y la pared torácica.

demostrar mediante la introducción de aire dentro del espacio intrapleural, lo que crea un neumotórax.

Para comprender las consecuencias de un neumotórax, debe identificarse primero que, normalmente, el espacio intrapleural tiene una presión negativa (inferior a la atmosférica). Esta **presión intrapleural negativa** se crea a partir de dos fuerzas elásticas opuestas que tiran del espacio intrapleural: los pulmones, con sus propiedades elásticas, tienden a colapsarse, y la pared torácica, con sus propiedades elásticas, tiende a distenderse (fig. 5-9). Cuando estas dos fuerzas opuestas actúan sobre el espacio intrapleural, se crea una presión negativa. A su vez, esta presión intrapleural negativa se opone a la tendencia natural de los pulmones a colapsarse y de la pared torácica a expandirse (evita que los pulmones se colapsen y la pared torácica se distienda).

Cuando un objeto punzante entra en el espacio intrapleural, se introduce aire en el interior de este espacio **(neumotórax)** y la presión intrapleural se iguala bruscamente con la presión atmosférica; de esta forma, en lugar de su valor negativo normal, la presión intrapleural pasa a ser 0. Éstas son dos consecuencias importantes de un neumotórax (v. fig. 5-9). Primero, sin la presión intrapleural negativa que mantiene los pulmones abiertos, los pulmones se colapsan. Segundo, sin la presión intrapleural negativa que evita que la pared torácica se expanda, la pared torácica se distiende. (Si el lector tiene problemas para imaginarse por qué una pared torácica quiere expandirse, debe pensar en la pared torácica como un muelle que normalmente se intenta mantener comprimido entre los dedos. Por supuesto, la pared torácica está «contenida» por la presión intrapleural negativa, en lugar de por la fuerza de los dedos. Si se liberan los dedos, o se elimina la presión intrapleural negativa, el muelle o la pared torácica se distienden.)

Curvas de presión-volumen de los pulmones, la pared torácica y combinadas de los pulmones y la pared torácica

Se pueden obtener curvas de presión-volumen sólo para los pulmones (es decir, el pulmón aislado en un frasco), para la pared torácica sola o para la combinación del sistema entre pulmón y pared torácica, como se muestra en la figura 5-10. La curva para la pared torácica sola se obtiene sustrayendo la curva pulmonar de la curva combinada entre el pulmón y la pared torácica, que se describe más adelante. La curva del pulmón aislado es similar a la que se muestra en la figura 5-7, eliminando la histéresis con el fin de simplificar. La curva del sistema combinado entre pulmón y pared torácica se obtiene haciendo que un individuo entrenado respire en un espirómetro de la forma siguiente: el sujeto espira o inspira a un volumen determinado. La válvula del espirómetro se cierra y el sujeto relaja sus músculos respiratorios, determinándose en ese momento la presión de su vía aérea (que se denomina presión de relajación). De esta forma, se obtienen los valores de presión en la vía aérea a una serie de volúmenes estáticos de la combinación del sistema entre pulmón y pared torácica. Cuando el volumen es la capacidad residual funcional (CRF), la presión en la vía aérea es 0 e

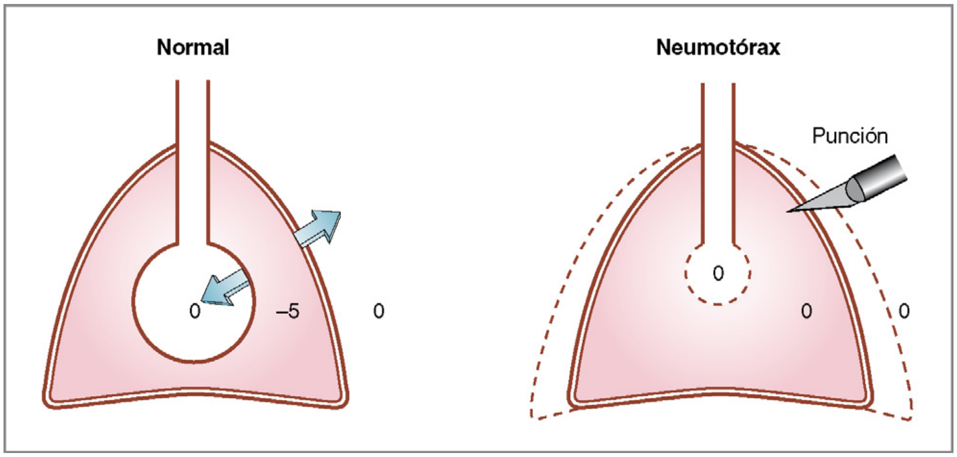


Figura 5-9 Presión intrapleural en una persona sana y en otra con neumotórax. Las cifras son las presiones en cm H_2O. Las presiones se refieren a la presión atmosférica; por tanto, la presión 0 es igual a la presión atmosférica. Las *flechas* muestran las fuerzas elásticas de expansión y de colapso. Normalmente, en reposo, la presión intrapleural es de −5 cm H_2O debido a la existencia de fuerzas iguales y opuestas que intentan colapsar los pulmones y expandir la pared torácica. En el caso de un neumotórax, la presión intrapleural llega a ser igual a la presión atmosférica, haciendo que los pulmones se colapsen y que la pared torácica se expanda.

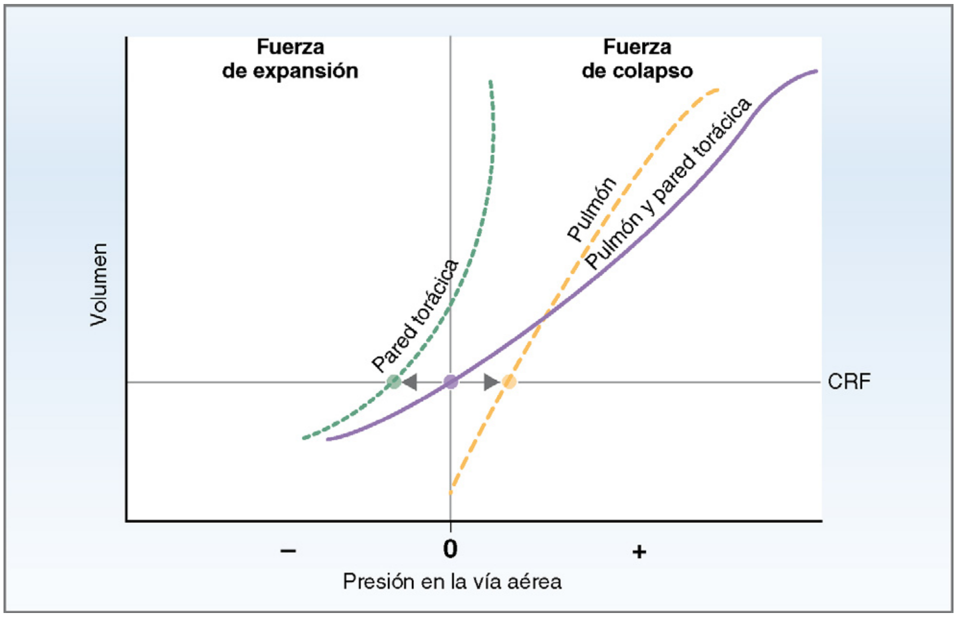


Figura 5-10 Adaptabilidad de los pulmones, la pared torácica y el sistema combinado de pulmones y pared torácica. La posición de equilibrio se alcanza con la capacidad residual funcional (CRF), cuando la fuerza de expansión sobre la pared torácica es exactamente igual a la fuerza de colapso sobre los pulmones.

iguala la presión atmosférica. Con volúmenes inferiores a la CRF, las presiones de la vía aérea son negativas (menos volumen, menos presión). Con volúmenes superiores a la CRF, las presiones en la vía aérea son positivas (más volumen, más presión).

La pendiente de cada una de las curvas en la figura 5-10 es la **adaptabilidad.** La adaptabilidad de la pared torácica sola es aproximadamente igual a la adaptabilidad de los pulmones solos. (Obsérvese que en el gráfico, las pendientes son similares.) Sin embargo, la adaptabilidad del sistema combinado entre pulmón y pared torácica es inferior a la de cualquiera de las estructuras por separado (es decir, la curva de la combinación de pulmón y pared torácica es «más plana»). Se puede visualizar un globo en el interior de otro globo (la pared torácica). Cada uno de los globos es adaptable por sí mismo, pero el sistema combinado (el globo dentro de otro globo) es menos adaptable y más difícil de expandir.

La forma más fácil de interpretar las curvas de la figura 5-10 es empezar con el volumen denominado **CRF,** que es el volumen de reposo o de equilibrio del sistema combinado entre pulmón y pared torácica. La CRF es el volumen presente en los pulmones después de que una persona ha espirado un volumen corriente normal. Cuando se comprenden los gráficos en la CRF, entonces se pueden comparar los gráficos con volúmenes inferiores a la CRF y superiores a la CRF.

- **El volumen es la CRF.** Cuando el volumen es la CRF, el sistema combinado de pulmón y pared torácica está en equilibrio. La presión en la vía aérea es igual a la presión atmosférica, que se denomina 0. (Obsérvese que cuando el volumen es la CRF, la curva combinada entre pulmón y pared torácica intersecciona con el eje de las X a una presión en la vía aérea de 0.) En la CRF, puesto que son estructuras elásticas, los pulmones «quieren» colapsarse y la pared torácica «quiere» expandirse. Si estas fuerzas elásticas no tuvieran oposición, las estructuras harían esto exactamente. Sin embargo, en la CRF, en la posición de equilibrio, la fuerza de colapso sobre los pulmones es exactamente igual a la fuerza de expansión sobre la pared torácica, como muestran las flechas equidistantes; el sistema *combinado* entre pulmón y pared torácica no tiene tendencia a colapsarse ni a expandirse.
- **El volumen es inferior en la CRF.** Cuando el volumen en el sistema es inferior a la CRF (es decir, el sujeto hace una espiración forzada en el interior del espirómetro), hay menos volumen en los pulmones y la fuerza de colapso (elástica) de los pulmones es más pequeña. Sin embargo, la fuerza de expansión sobre la pared torácica es más grande y el sistema combinado de pulmón y pared torácica «quiere» expandirse. (Obsérvese en el gráfico que, a volúmenes inferiores a la CRF, la fuerza de colapso sobre los pulmones es más pequeña que la fuerza de expansión sobre la pared torácica y el sistema combinado tiende a expandirse.)
- **El volumen es mayor que la CRF.** Cuando el volumen en el sistema es mayor que la CRF (es decir, el individuo inspira desde el espirómetro), hay más volumen en los pulmones y la fuerza de colapso elástica de los pulmones es mayor. Sin embargo, la fuerza de expansión sobre la pared torácica es más pequeña y el sistema *combinado* de pulmón y pared torácica «quiere» colapsarse. (Obsérvese en el gráfico que, en volúmenes mayores de la CRF, la fuerza de colapso de los pulmones es mayor que la fuerza de expansión de la pared torácica, y el sistema global tiende a colapsarse. En volúmenes pulmonares muy altos, *tanto* los pulmones como la pared torácica «quieren» colapsarse [obsérvese que la curva de la pared torácica ha cruzado el eje vertical en volúmenes altos] y existe una fuerza de colapso muy grande sobre el sistema combinado.)

Cambios en la adaptabilidad pulmonar

La adaptabilidad de los pulmones cambia debido a enfermedad, las pendientes de las relaciones cambian y, como resultado de ello, el volumen del sistema combinado de pulmón y pared torácica también cambia, como se ilustra en la figura 5-11. Como referencia, las relaciones normales de la figura 5-10 se muestran en la parte superior de la figura 5-11. Para mayor claridad, cada componente del sistema se muestra en un gráfico separado (es decir, pared torácica sola, pulmón solo y combinación de pulmón y pared torácica). La pared torácica sola se incluye para completar la representación, ya que su adaptabilidad no se ve alterada por estas enfermedades. Las líneas continuas en cada una de las tres gráficas muestran las relaciones normales de la figura 5-10. Las líneas discontinuas muestran los efectos de la enfermedad.

- **Enfisema (aumento de la adaptabilidad pulmonar).** El enfisema se asocia con pérdida de fibras elásticas en los pulmones. Como resultado de ello, la adaptabilidad de los pulmones aumenta. (Recuerde de nuevo la relación inversa entre la elastancia y la adaptabilidad.) El aumento de la adaptabilidad se asocia con el aumento de la pendiente (más inclinada) de la curva de volumen-presión (v. fig. 5-11B). Como resultado de ello, a un volumen determinado, la fuerza de colapso (recuperación elástica) de los pulmones está reducida. En el valor original de la CRF, la tendencia de los pulmones a colapsarse es menor que la tendencia de la pared torácica a expandirse, y estas fuerzas opuestas ya no estarán equilibradas. Con el fin de equilibrar las fuerzas opuestas, debe añadirse volumen a los pulmones para aumentar su fuerza de colapso. De esta forma, el sistema combinado de pulmón y pared

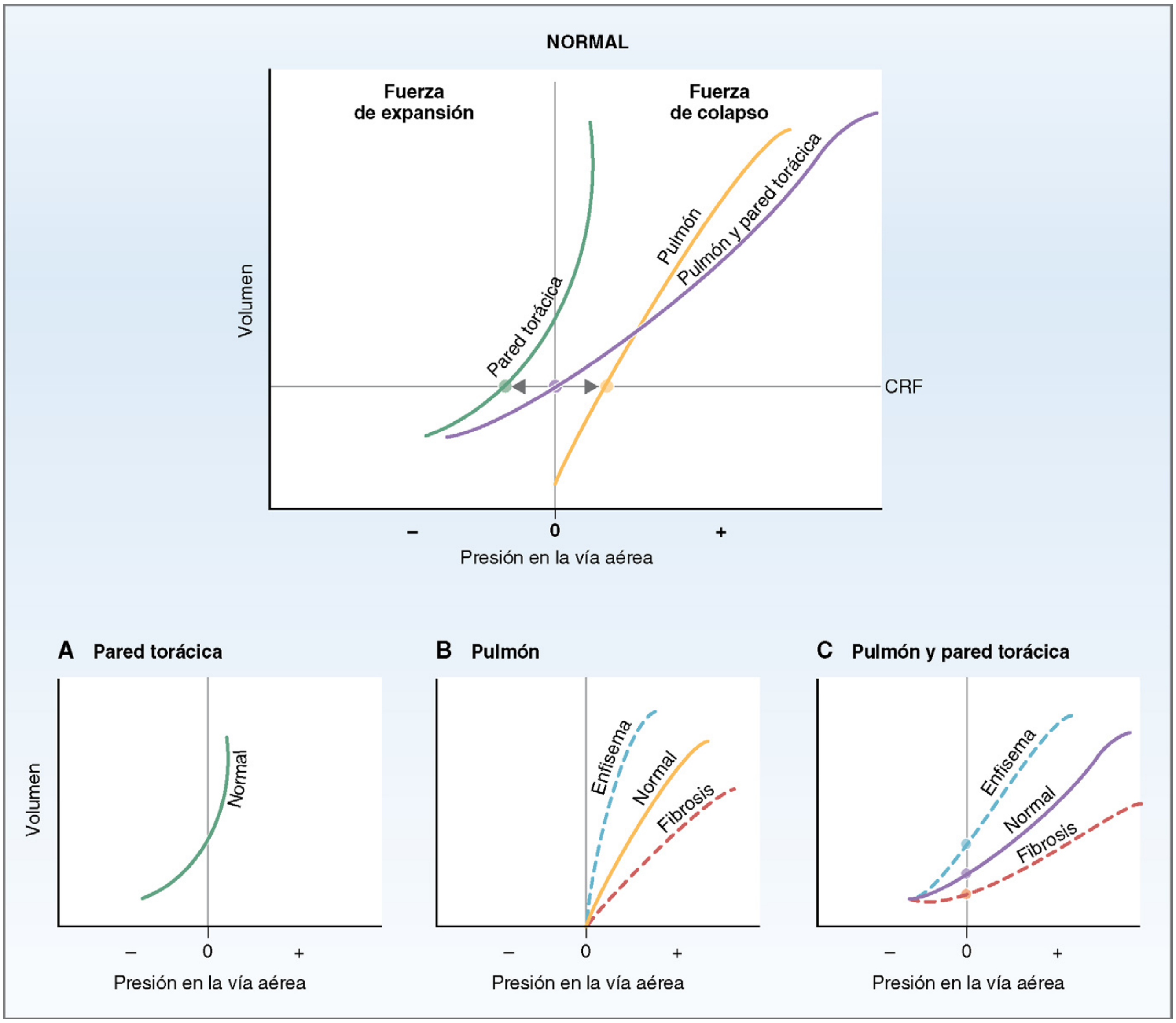


Figura 5-11 **Cambios en la adaptabilidad de la pared torácica (A), los pulmones (B) y el sistema combinado de pulmón y pared torácica (C) en el enfisema y la fibrosis.** El punto de equilibrio, la capacidad residual funcional (CRF), está aumentado en el enfisema y está disminuido en la fibrosis.

torácica busca una nueva **CRF más alta,** en la que las dos fuerzas opuestas pueden estar equilibradas (v. fig. 5-11C); el nuevo punto de intersección, en el que la presión de la vía aérea es 0, está aumentado. Se dice que un paciente con enfisema respira con volúmenes pulmonares más altos (reconociendo la mayor CRF) y tendrá un **tórax en forma de barril**.

- **Fibrosis (disminución de la adaptabilidad pulmonar).** La fibrosis, también denominada enfermedad restrictiva, se asocia con la rigidez de los tejidos pulmonares y una reducción de la adaptabilidad. La disminución de la adaptabilidad pulmonar se asocia con la disminución de la pendiente de la curva de volumen-presión del pulmón (v. fig. 5-11B). En la CRF original, la tendencia de los pulmones a colapsarse es mayor que la tendencia de la pared torácica a expandirse, y las fuerzas opuestas ya no estarán equilibradas. Para restablecer el equilibrio, el sistema de pulmón y pared torácica buscará una nueva **CRF más baja** (v. fig. 5-11C); el nuevo punto de intersección, en el que la presión en la vía aérea es 0, está disminuido.

Tensión superficial de los alvéolos

El pequeño tamaño de los alvéolos representa un problema especial para mantenerlos abiertos. Este «problema» se puede explicar de la siguiente forma: los alvéolos están revestidos por una película de líquido. Las fuerzas de atracción entre las moléculas adyacentes del líquido son más fuertes que las fuerzas de atracción entre las moléculas del líquido y las moléculas de gas del interior de los alvéolos, lo cual crea una **tensión superficial.** Cuando las moléculas de líquido se unen por las fuerzas de atracción, el área de superficie se vuelve lo más pequeña posible, formando una esfera (como las burbujas de jabón que aparecen en el extremo de un tubo). La tensión superficial genera una presión que tiende a colapsar la esfera. La presión generada por esta esfera se rige por la **ley de Laplace:**

$$P = \frac{2T}{r}$$

donde

P = Presión de colapso en el alvéolo (dinas/cm^2)

o

Presión necesaria para mantener el alvéolo abierto (dinas/cm^2)

T = Tensión superficial (dinas/cm)

r = Radio del alvéolo (cm)

La ley de Laplace establece que la presión que tiende a colapsar un alvéolo es directamente proporcional a la tensión superficial generada por las moléculas de líquido que revisten el alvéolo e inversamente proporcional al radio alveolar (fig. 5-12). Debido a la relación inversa con el radio, un **alvéolo grande** (con un radio grande) tendría una presión de colapso baja, y por tanto, requeriría sólo una presión mínima para mantenerlo abierto. Por otro lado, un **alvéolo pequeño** (con un radio pequeño) tendría una presión de colapso elevada y requeriría más presión para mantenerlo abierto. De esta forma, los alvéolos pequeños no son ideales debido a su tendencia al colapso. Y sin embargo, desde el punto de vista del intercambio de gases, los alvéolos tienen que ser lo más pequeños posible para aumentar su área de superficie total. Este conflicto fundamental se resuelve mediante el surfactante.

Surfactante

A partir del razonamiento del efecto del radio sobre la presión de colapso, la cuestión que surge es: *¿Cómo pueden los pequeños alvéolos permanecer abiertos cuando están sometidos a presiones de colapso elevadas?* La respuesta a esta pregunta se encuentra en el **surfactante,** una mezcla de fosfolípidos que recubre los alvéolos y que reduce su tensión superficial, disminuyendo así la presión de colapso para un radio determinado.

La figura 5-12 muestra dos alvéolos pequeños, uno con surfactante y otro sin él. *Sin* surfactante, la ley de Laplace dice que el alvéolo pequeño se colapsará **(atelectasia).**

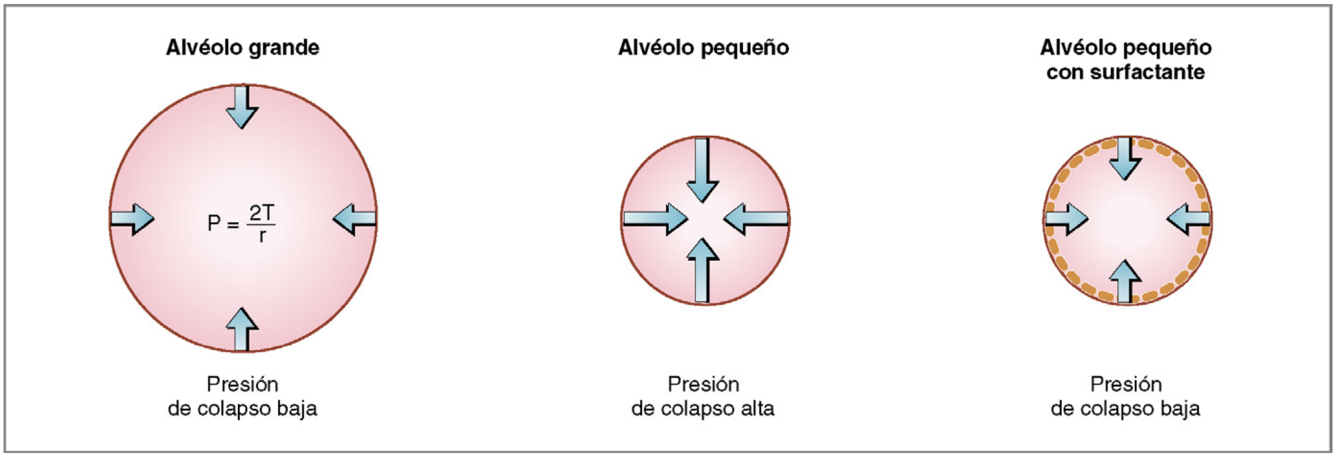


Figura 5-12 Efecto del tamaño alveolar y el surfactante sobre la presión de colapso. La longitud de las *flechas* muestra la magnitud relativa de la presión de colapso.

Con surfactante, el mismo pequeño alvéolo permanecerá abierto (inflado con aire) porque la presión de colapso se ha reducido.

El surfactante es sintetizado por las **células alveolares de tipo II** a partir de ácidos grasos. La composición exacta del surfactante sigue siendo desconocida, pero el constituyente más importante es la **dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC).** El mecanismo por el cual la DPPC reduce la tensión superficial se basa en la naturaleza **amfipática** de las moléculas de fosfolípido (hidrofóbica en un extremo, hidrofílica en el otro). Las moléculas de DPPC se alinean ellas mismas sobre la superficie alveolar, con sus porciones hidrofóbicas que se atraen entre ellas y sus porciones hidrofílicas que se repelen. Las fuerzas intermoleculares entre las moléculas de DPPC rompen las fuerzas de atracción entre las moléculas líquidas que tapizan los alvéolos (responsables de la tensión superficial elevada). De esta forma, cuando existe surfactante, la tensión superficial y la presión de colapso se reducen y los alvéolos pequeños se mantienen abiertos.

El surfactante proporciona otra ventaja para la función pulmonar: aumenta la **adaptabilidad pulmonar**, lo que reduce el trabajo de expandir los pulmones durante la inspiración. (Hay que recordar, a partir de la figura 5-11, que el incremento de la adaptabilidad de los pulmones reduce la fuerza de colapso a un volumen determinado, por lo que es más fácil que los pulmones se expandan.)

En el **síndrome de dificultad respiratoria neonatal** falta surfactante. En el feto en desarrollo, la síntesis de surfactante empieza temprano, en la semana 24 de gestación, y casi siempre está presente en la semana 35. Cuanto más prematuramente nace el niño, menos probable es que exista surfactante. Los recién nacidos antes de la semana gestacional 24 nunca tendrán surfactante y los recién nacidos entre las semanas 24 y 35 tendrán una cantidad indeterminada de surfactante. Las consecuencias de la falta de surfactante en el recién nacido son que, sin él, los alvéolos pequeños tendrán una tensión superficial aumentada y presiones elevadas, y por tanto se colapsarán **(atelectasia)**. Los alvéolos colapsados no están ventilados y, por tanto, no pueden participar en el intercambio de gases (esto se denomina cortocircuito *(shunt)*, se trata más adelante en el capítulo); en consecuencia, aparece hipoxemia. Sin surfactante, **la adaptabilidad pulmonar estará reducida** y el trabajo para inflar los pulmones durante la respiración estará aumentado.

RELACIONES DEL FLUJO AÉREO, LA PRESIÓN Y LA RESISTENCIA

La relación entre flujo aéreo, presión y resistencia en los pulmones es análoga a la relación en el sistema cardiovascular. El flujo aéreo es análogo al flujo sanguíneo, las presiones del gas son análogas a las presiones del fluido y la resistencia de las vías aéreas es análoga a la resistencia de los vasos sanguíneos. La siguiente relación nos resulta ahora familiar:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

donde

Q = Flujo aéreo (ml/min o l/min)
ΔP = Gradiente de presión (mmHg o cm H_2O)
R = Resistencia de la vía aérea (cm H_2O/l/s)

En otras palabras, el flujo aéreo (Q) es directamente proporcional a la diferencia de presión (ΔP) entre la boca o la nariz y los alvéolos, e inversamente proporcional a la resistencia de las vías aéreas (R). Es importante comprender que la *diferencia de presión es la fuerza impulsora* (sin una diferencia de presión, el flujo aéreo no tendrá lugar). Para ilustrar este punto, hay que comparar las presiones en diferentes fases del ciclo respiratorio, en reposo (entre las respiraciones) y durante la inspiración. Entre las respiraciones, la presión alveolar iguala a la presión atmosférica; no existe gradiente de presión, no hay fuerza impulsora y no hay flujo aéreo. Por otro lado, durante la inspiración, el diafragma se contrae y esto incrementa el volumen pulmonar, lo que disminuye la presión alveolar y establece un gradiente de presión que impulsa el flujo aéreo al interior de los pulmones.

Resistencia de la vía aérea

En el sistema respiratorio, como en el sistema cardiovascular, el flujo es inversamente proporcional a la resistencia ($Q = \Delta P/R$), que está determinada por la **ley de Poiseuille.** Por tanto,

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

donde

R = Resistencia
η = Viscosidad del aire inspirado
l = Longitud de la vía aérea
r = Radio de la vía aérea

Hay que tener en cuenta la relación poderosa que existe entre la resistencia (R) y el radio (r) de las vías aéreas a causa de una dependencia de la cuarta potencia del radio. Por ejemplo, si el radio de una vía aérea disminuye según un factor 2, la resistencia no aumenta al doble, sino que aumenta multiplicada por 2^4 (16 veces). Cuando la resistencia *aumenta* 16 veces, el flujo aéreo *disminuye* 16 veces, un efecto muy importante.

Los **bronquios de tamaño medio** son los lugares donde se encuentra la mayor resistencia de la vía aérea. Podría *parecer* que las vías aéreas más pequeñas proporcionarían la mayor resistencia al flujo aéreo, de acuerdo con la relación inversa de cuarta potencia entre la resistencia y el radio. Sin embargo, debido a su disposición en paralelo, las vías aéreas más pequeñas *no* tienen la mayor resistencia. Hay que recordar que cuando los vasos sanguíneos están dispuestos en paralelo, la resistencia total es menor que las resistencias individuales (v. cap. 4).

Cambios en la resistencia de la vía aérea

La relación entre la resistencia de la vía aérea y el diámetro de la misma (radio) es una relación significativa, de cuarta potencia. Por tanto, es lógico que los **cambios en el diámetro de la vía aérea** supongan el principal mecanismo de alteración de la resistencia y del flujo aéreo. El músculo liso de las paredes de las vías aéreas de conducción está inervado por fibras nerviosas autónomas; cuando son activadas, estas fibras provocan constricción o dilatación de las vías aéreas. Los cambios en el volumen pulmonar y en la viscosidad del aire inspirado también pueden cambiar la resistencia al flujo aéreo.

- **Sistema nervioso autónomo.** El músculo liso bronquial está inervado por fibras nerviosas colinérgicas parasimpáticas y por fibras nerviosas adrenérgicas simpáticas. La activación de estas fibras provoca constricción o dilatación del músculo liso bronquial, lo que disminuye o aumenta el diámetro de la vía aérea de la siguiente forma: (1) La **estimulación parasimpática** causa **constricción** del músculo liso bronquial, disminuyendo el diámetro de la vía aérea y aumentando la resistencia al flujo aéreo. Estos efectos se pueden estimular mediante agonistas muscarínicos (p. ej., muscarina y carbacol) y se pueden bloquear mediante antagonistas muscarínicos (p. ej., atropina). La constricción del músculo liso bronquial también ocurre en el asma y en la respuesta a sustancias irritantes. (2) La **estimulación simpática** provoca la **relajación** del músculo liso bronquial a través de la estimulación de los receptores β_2. La relajación del músculo liso bronquial da lugar a un aumento del diámetro de la vía aérea y a una disminución de la resistencia al flujo aéreo. Por tanto, los agonistas β_2 como la adrenalina, el isoproterenol y el albuterol causan la relajación del músculo liso bronquial, en lo que se basa su utilidad en el **tratamiento del asma.**

- **Volumen pulmonar.** Los cambios en el volumen pulmonar alteran la resistencia de la vía aérea porque el tejido pulmonar de alrededor ejerce tracción radial sobre las vías aéreas. Los volúmenes pulmonares elevados se asocian con una mayor tracción. Los volúmenes pulmonares bajos se asocian con una menor tracción, lo que incrementa la resistencia de la vía aérea, incluso hasta el punto del colapso de la misma. Las personas con asma respiran con volúmenes pulmonares mayores y compensan parcialmente la resistencia elevada de la vía aérea que presenta su enfermedad (es decir, el mecanismo de volumen ayuda actúa como compensador al reducir la resistencia de la vía aérea).

- **Viscosidad del aire inspirado (η).** El efecto de la viscosidad del aire inspirado sobre la resistencia es evidente a partir de la relación de Poiseuille. Aunque no es frecuente, los aumentos de la viscosidad del gas (p. ej., como sucede durante el sueño y durante la inmersión) causan aumentos de la resistencia y las disminuciones de la viscosidad (p. ej., al respirar un gas con densidad baja como el helio) causan disminuciones de la resistencia.

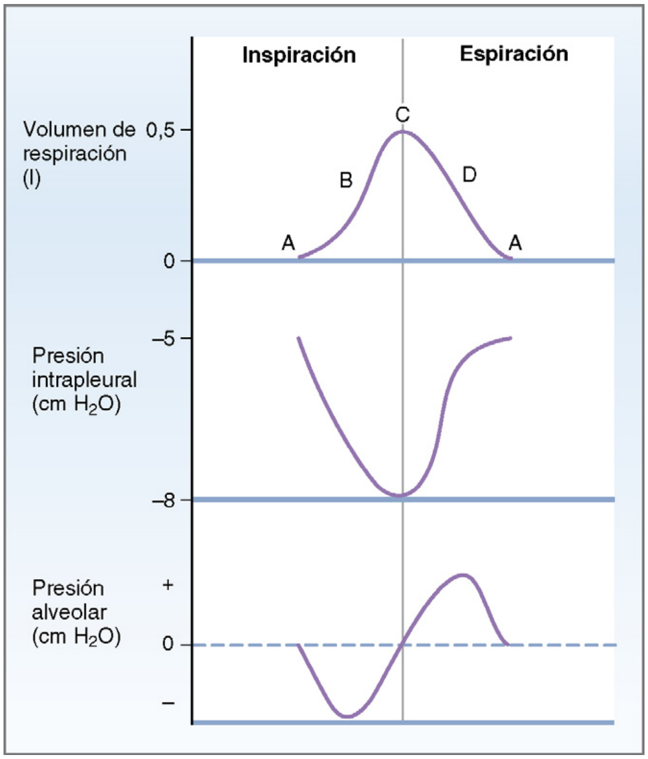


Figura 5-13 **Volúmenes y presiones durante el ciclo respiratorio normal.** La presión intrapleural y la presión alveolar se refieren a la presión atmosférica. Las letras A a D corresponden a fases del ciclo respiratorio en la figura 5-14.

CICLO RESPIRATORIO

El ciclo respiratorio normal se ilustra en las figuras 5-13 y 5-14. Con el propósito de la discusión, el ciclo respiratorio se divide en fases: **reposo** (el período entre las respiraciones), **inspiración** y **espiración.** En la figura 5-13 se muestran tres parámetros para describir el ciclo respiratorio: el volumen de aire que se mueve hacia dentro y hacia fuera de los pulmones, la presión intrapleural y la presión alveolar.

La figura 5-14 muestra una imagen ya familiar de los pulmones (representados por un alvéolo), la pared torácica y el espacio intrapleural entre el pulmón y la pared torácica. Las presiones, en cm H_2O, se muestran en diferentes puntos del ciclo respiratorio. La presión atmosférica es 0 y los valores de las presiones alveolar e intrapleural se muestran en los espacios apropiados. Las *flechas amarillas* muestran la dirección y la magnitud de la **presión transmural** a través de los pulmones. De forma convencional, *la presión transmural se calcula como la presión alveolar* ***menos*** *la presión intrapleural*. Si la presión transmural es positiva, es una presión de expansión del pulmón y la flecha apunta hacia fuera. Por ejemplo, si la presión alveolar es 0 y la presión intrapleural es $-5\,\text{cm}\ H_2O$, existe una presión de expansión de los pulmones de $+5\,\text{cm}\ H_2O$ $(0 - [-5\,\text{cm}\ H_2O] = +5\,\text{cm}\ H_2O)$. Si la presión transmural es negativa, hay una presión de colapso del pulmón y la flecha apunta hacia dentro (no se ilustra en esta figura). Obsérvese que en todas las fases del ciclo respiratorio normal, a pesar de

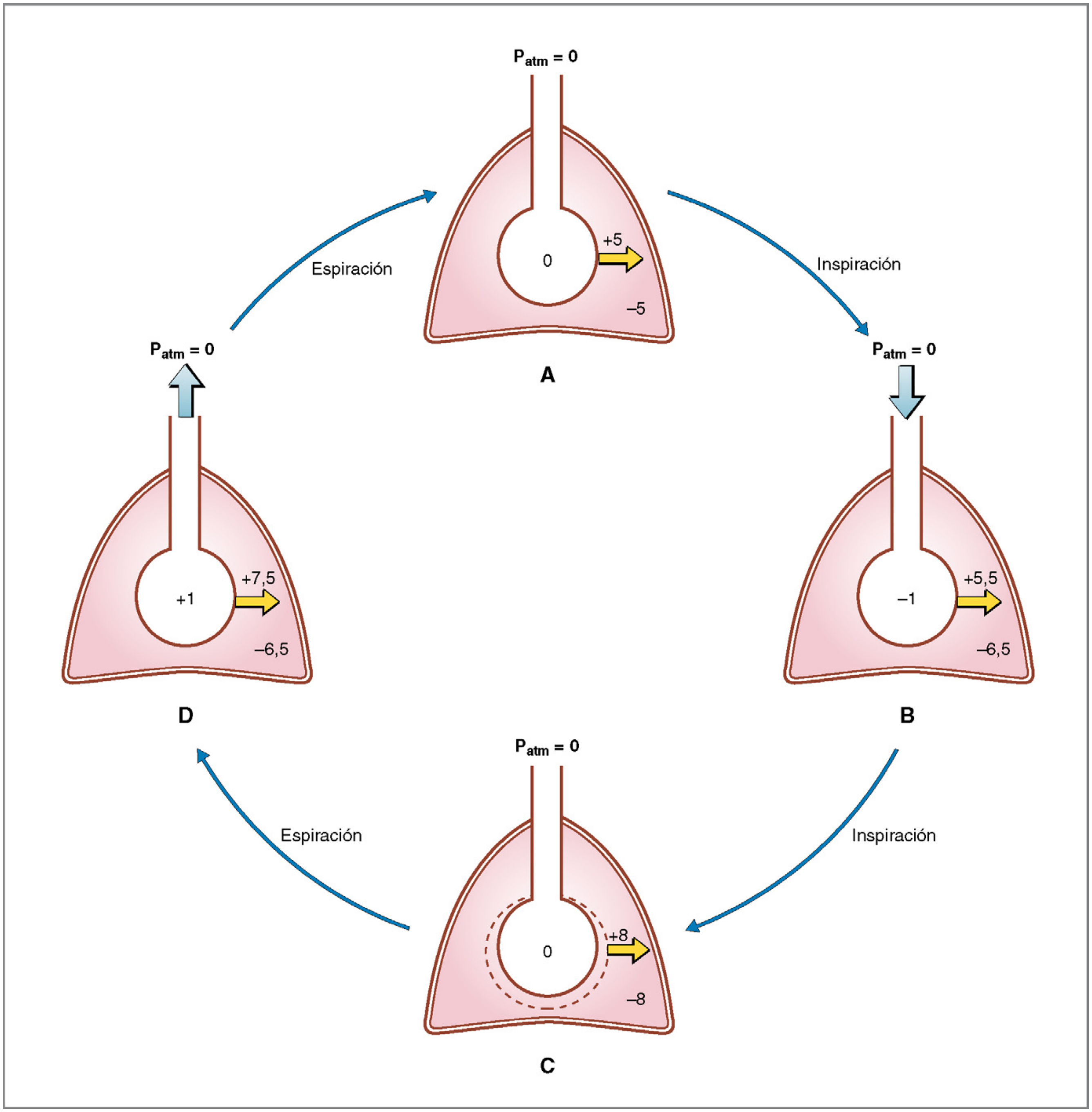


Figura 5-14 Presiones durante el ciclo respiratorio normal. Las cifras proporcionan las presiones en cm H_2O en relación con la presión atmosférica (P_{atm}). Las cifras situadas sobre las *flechas amarillas* muestran la magnitud de las presiones transmurales. Las *flechas anchas de color azul* muestran el flujo de aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones. **A,** Reposo; **B,** a medio camino durante la inspiración; **C,** final de la inspiración; **D,** a medio camino durante la espiración.

la existencia de cambios en las presiones alveolar e intrapleural, las presiones transmurales a través de los pulmones son tales que éstos siempre permanecen abiertos. Las *flechas azules anchas* muestran la dirección del flujo de aire hacia dentro o hacia fuera de los pulmones.

Reposo

El reposo es el período entre los ciclos respiratorios cuando el diafragma está en posición de equilibrio (v. figs. 5-13 y 5-14A). En reposo, no se mueve el aire hacia dentro o hacia fuera de los pulmones. La **presión alveolar es igual a la presión atmosférica,** y las presiones del pulmón siempre se refieren a la presión atmosférica, por lo que se dice que la presión alveolar es 0. No hay flujo aéreo en reposo porque no hay diferencia de presión entre la atmósfera (la boca o la nariz) y los alvéolos.

En reposo, **la presión intrapleural es negativa,** o aproximadamente –5 cm H_2O. El motivo por el cual la presión intrapleural es negativa se ha explicado antes: las fuerzas opuestas de los pulmones que intentan colapsar y las de la pared torácica que intentan expandir crean una presión negativa en el espacio intrapleural. Recuérdese el experimento del pulmón aislado en un frasco, en el que una presión negativa exterior (es decir, una presión intrapleural negativa) mantiene los pulmones inflados o expandidos. La presión transmural a través de los pulmones en reposo es +5 cm H_2O (presión alveolar menos presión intrapleural), lo cual significa que estas estructuras se abrirán.

El volumen presente en los pulmones en reposo es el volumen de equilibrio o **CRF** que, por definición, es el volumen restante en los pulmones después de una espiración normal.

Inspiración

Durante la inspiración, el **diafragma se contrae,** haciendo que el volumen del tórax aumente. Cuando el volumen del pulmón aumenta, la presión en los pulmones debe disminuir. (La ley de Boyle afirma que P × V es constante a una temperatura determinada.) Durante la inspiración (v. figs. 5-13 y 5-14B), la presión alveolar disminuye por debajo de la presión atmosférica (-1 cm H_2O). El gradiente de presión entre la atmósfera y los alvéolos conduce el flujo aéreo hacia el interior del pulmón. El aire fluye hacia el interior de los pulmones hasta que, al final de la inspiración (v. fig. 5-14C), la presión alveolar vuelve a ser de nuevo igual a la presión atmosférica; el gradiente de presión entre la atmósfera y los alvéolos ha desaparecido y el flujo de aire al interior de los pulmones se interrumpe. El volumen de aire inspirado en una respiración es el **volumen corriente (Vc),** que es aproximadamente 0,5 l. Por tanto, el volumen presente en los pulmones al final de una inspiración normal es la capacidad residual funcional *más* un volumen corriente (CRF + Vc).

Durante la inspiración, **la presión intrapleural se vuelve incluso *más negativa*** que en reposo. Hay dos explicaciones de este efecto: (1) cuando el volumen del pulmón aumenta, la recuperación elástica de los pulmones también aumenta y estira con mayor fuerza contra el espacio intrapleural, y (2) las presiones en la vía aérea y alveolar se vuelven negativas.

Estos dos efectos hacen que la presión intrapleural se vuelva más negativa o de aproximadamente -8 cm H_2O al final de la inspiración. El grado de cambio de la presión intrapleural durante la inspiración se puede utilizar para estimar la **adaptabilidad dinámica** de los pulmones.

Espiración

Normalmente, la espiración es un proceso pasivo. La **presión alveolar se vuelve positiva** (más alta que la presión atmosférica) porque las fuerzas elásticas de los pulmones comprimen el mayor volumen de aire en los alvéolos. Cuando la presión alveolar aumenta por encima de la presión atmosférica (v. figs. 5-13 y 5-14D), el aire fluye hacia el exterior de los pulmones y su volumen vuelve a la CRF. El volumen espirado es el volumen corriente. Al final de la espiración (v. figs. 5-13 y 5-14A), todos los volúmenes y las presiones regresan a sus valores en reposo y el sistema está preparado para iniciar el siguiente ciclo respiratorio.

Espiración forzada

En una espiración forzada, una persona respira expulsando el aire de forma voluntaria y forzada. Los músculos espiratorios se emplean para conseguir que las presiones en el pulmón y las vías aéreas sean todavía más positivas que en una espiración pasiva normal. La figura 5-15 muestra un ejemplo de las presiones generadas durante una espiración forzada; una persona con pulmones normales se compara con otra con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una persona con unos **pulmones normales,** la espiración forzada hace que las presiones dentro de los pulmones y de las vías aéreas sean muy positivas. Las presiones

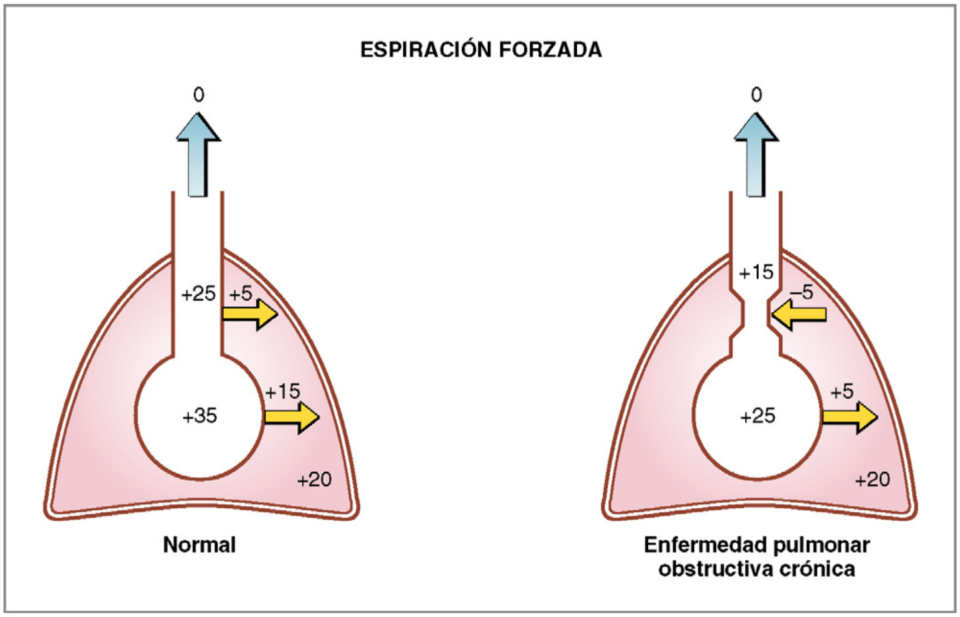


Figura 5-15 Presiones a través de los alvéolos y las vías aéreas de conducción durante la espiración forzada en una persona sana y en una persona con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las cifras proporcionan la presión en cm H_2O y se expresan en relación con la presión atmosférica. Las cifras situadas sobre las *flechas amarillas* ofrecen la magnitud de las presiones transmurales. La dirección de las *flechas amarillas* indica si la presión transmural es de expansión *(flecha hacia fuera)* o de colapso *(flecha hacia dentro).* Las *flechas azules* muestran el flujo de aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones.

pulmonares y de las vías aéreas están elevadas muy por encima de los valores que hay durante la espiración pasiva. De esta forma, durante una espiración pasiva normal, la presión alveolar es +1 cm H_2O (v. fig. 5-14D); en este ejemplo de espiración forzada, la presión en la vía aérea es +25 cm H_2O y la presión alveolar es +35 cm H_2O (v. fig. 5-15).

Durante la espiración forzada, la contracción de los músculos espiratorios también aumenta la presión intrapleural, hasta un valor positivo de +20 cm H_2O. Una pregunta importante es: *¿Se colapsarán los pulmones y las vías aéreas en estas condiciones de presión intrapleural positiva?* No, mientras la presión transmural sea positiva, las vías aéreas y los pulmones permanecerán abiertos. Durante una espiración forzada normal, la presión transmural a través de las vías aéreas es la presión en la vía aérea menos la presión intrapleural, o +5 cm H_2O (+25 – [+20] = +5 cm H_2O); la presión transmural a través de los pulmones es la presión alveolar menos la presión intrapleural, o +15 cm H_2O (+35 – [+20] = +15 cm H_2O). Así, tanto las vías aéreas como los alvéolos permanecerán abiertos porque las presiones transmurales son positivas. La espiración será rápida y forzada porque el gradiente de presión entre los alvéolos (+35 cm H_2O) y la atmósfera (0) es mucho mayor de lo normal.

Sin embargo, en una persona con **EPOC,** la espiración forzada puede hacer que las vías aéreas se colapsen. En la EPOC, la adaptabilidad de los pulmones aumenta debido a la pérdida de fibras elásticas. Durante la espiración forzada, la presión intrapleural está aumentada en el mismo grado que en una persona normal, +20 cm H_2O. Sin embargo, las estructuras tienen una recuperación elástica disminuida, por lo que la presión alveolar y la presión en la vía aérea son menores que en una persona normal. El gradiente de presión transmural a través de los pulmones mantiene una presión de expansión positiva (+5 cm H_2O) y los alvéolos permanecen abiertos. Sin embargo, el colapso de las vías aéreas grandes ocurre porque el gradiente de presión transmural a través de ellas se invierte, convirtiéndose en una presión transmural negativa (de colapso) de –5 cm H_2O. Evidentemente, si las vías aéreas grandes se colapsan, la resistencia al flujo aéreo aumenta y la espiración resulta más difícil. Las personas con EPOC aprenden a **espirar lentamente** con **los labios fruncidos,** lo cual aumenta la presión en la vía aérea, evita la inversión del gradiente de la presión transmural a través de las vías aéreas grandes y, por tanto, evita su colapso.

Intercambio de gases

El intercambio de gases en el sistema respiratorio se refiere a la difusión de O_2 y de CO_2 en los pulmones y en los tejidos periféricos. El O_2 se transfiere desde el gas alveolar al interior de la sangre capilar pulmonar y, finalmente, se libera a los tejidos, donde se difunde a partir de la sangre capilar sistémica hasta el interior de las células. El CO_2 se libera desde los tejidos a la sangre venosa, a la sangre capilar pulmonar y se transfiere al gas alveolar para ser espirado.

LEYES DE LOS GASES

Los mecanismos de intercambio de gases se basan en las propiedades fundamentales de los gases e incluyen su comportamiento en solución. Esta sección revisa estos principios.

Ley general de los gases

La ley general de los gases (la que se estudia en los cursos de química) afirma que el producto de la presión por el volumen de un gas es igual al número de moles del gas multiplicados por la constante del gas multiplicada por la temperatura. Por tanto,

$$PV = nRT$$

donde

P = Presión (mmHg)
V = Volumen (l)
n = Moles (mol)
R = Constante del gas
T = Temperatura (K)

La única «trampa» en la aplicación de la ley general de los gases a la fisiología respiratoria es conocer que en la fase de gas se emplea TCPS, pero en la fase líquida, se utiliza TEPS. **TCPS** significa temperatura corporal (37 °C o 310 K), presión atmosférica ambiental y gas saturado con vapor de agua. Para los gases disueltos en la sangre, se emplea **TEPS,** que significa temperatura estándar (0 °C o 273 K), presión estándar (760 mmHg) y gas seco. El volumen del gas con TCPS se puede convertir en volumen con TEPS al multiplicar el volumen (con TCPS) por 273/310 × P_B – 47/760 (donde P_B es la presión barométrica y 47 mmHg es la presión del vapor de agua a 37 °C).

Ley de Boyle

La ley de Boyle es un caso especial dentro de la ley general de los gases. Afirma que, a una temperatura determinada, el producto de la presión por el volumen de un gas es constante. Por tanto,

$$P_1V_1 = P_2V_2$$

La aplicación de la ley de Boyle al sistema respiratorio se ha tratado en un ejemplo anterior. Hay que recordar lo que ocurre durante la inspiración cuando el diafragma se contrae para aumentar el volumen pulmonar: para mantener el producto de la presión por el volumen constante, la presión del gas en los pulmones tiene que disminuir cuando aumenta el volumen pulmonar. Esta disminución de la presión del gas es la fuerza impulsora para el flujo aéreo en los pulmones.

Ley de Dalton de las presiones parciales

La ley de Dalton de las presiones parciales se aplica con frecuencia en fisiología respiratoria. Afirma que la presión parcial de un gas en una mezcla de gases es la presión que ejercería el gas si ocupara el volumen total de la mezcla.

Por tanto, la presión parcial es la presión total multiplicada por la fracción de concentración del *gas seco,* o

$$P_X = P_B \times F$$

La relación para el *gas humidificado* está determinada por la corrección de la presión barométrica según la presión del vapor de agua. De esta forma,

$$P_X = (P_B - P_{H_2O}) \times F$$

donde

P_x = Presión parcial del gas (mmHg)
P_B = Presión barométrica (mmHg)
P_{H_2O} = Presión del vapor de agua 37 °C (47 mmHg)
F = Fracción de concentración del gas (no unidades)

Por tanto, a partir de la ley de Dalton y de las presiones parciales se deduce que la suma de las presiones parciales de todos los gases en una mezcla es igual a la presión total de la mezcla. Por tanto, la presión barométrica (P_B) es la suma de las presiones parciales de O_2, CO_2, N_2 y H_2O. Los porcentajes de los gases en el aire seco a una presión barométrica de 760 mmHg (con los valores correspondientes de F entre paréntesis) son los siguientes: O_2, 21 % (0,21); N_2, 79 % (0,79) y CO_2, 0 % (0). El aire en las vías aéreas está humidificado, por lo que la presión del vapor de agua es obligatoria e igual a 47 mmHg a 37 °C.

PROBLEMA. Calcular la presión parcial de O_2 (Po_2) en aire seco inspirado y comparar este valor con la Po_2 en aire traqueal humidificado a 37 °C. La fracción de concentración de O_2 en aire inspirado es 0,21.

SOLUCIÓN. La Po_2 del aire seco inspirado se calcula multiplicando la presión de la mezcla de gases (es decir, la presión barométrica) por la fracción de concentración de O_2, que es 0,21. Por tanto, en *aire seco inspirado,*

$$\begin{aligned} Po_2 &= 760\ \text{mmHg} \times 0{,}21 \\ &= 160\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

La Po_2 del aire traqueal humidificado es inferior a la Po_2 del aire seco inspirado porque la presión total debe corregirse para la presión del vapor de agua (o 47 mmHg a 37 °C). Por tanto, *en el aire traqueal humidificado,*

$$\begin{aligned} Po_2 &= (760\ \text{mmHg} - 47\ \text{mmHg}) \times 0{,}21 \\ &= 713\ \text{mmHg} \times 0{,}21 \\ &= 150\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

Ley de Henry de las concentraciones de los gases disueltos

La ley de Henry se refiere a los **gases disueltos en solución** (p. ej., en la sangre). Tanto el O_2 como el CO_2 están disueltos en la sangre (una solución) en camino hacia y desde los pulmones. Para calcular la concentración de un gas en la fase líquida, la presión parcial en la fase de gas se convierte primero en la presión parcial en la fase líquida; después, ésta se convierte en la concentración en el líquido.

Una cuestión importante, aunque no necesariamente evidente, es que en equilibrio, la *presión parcial de un gas en la fase líquida es igual a la presión parcial en la fase de gas.* Por tanto, si el aire alveolar tiene una Po_2 de 100 mmHg, entonces la sangre capilar que se equilibra con el aire alveolar también tendrá una Po_2 de 100 mmHg. La ley de Henry se utiliza para convertir la presión parcial del gas en la fase líquida en la concentración del gas en la fase líquida (p. ej., en la sangre). La concentración de un gas en solución se expresa como porcentaje de volumen (%) o volumen de gas por 100 ml de sangre (ml gas/100 ml sangre).

Por tanto, para la sangre,

$$Cx = Px \times \text{Solubilidad}$$

donde

Cx = Concentración de gas disuelto (ml de gas/100 ml de sangre)
Px = Presión parcial del gas (mmHg)
Solubilidad = Solubilidad del gas en sangre (ml de gas/100 ml de sangre)

Finalmente, es importante comprender que la concentración de un gas en solución se aplica *sólo al gas disuelto* que está libre en la solución (calculado con la ley de Henry) y no incluye ningún gas que se encuentra en forma unida (p. ej., el gas unido a la hemoglobina o a las proteínas plasmáticas).

PROBLEMA. Si la Po_2 de la sangre arterial es 100 mmHg, ¿cuál es la concentración del O_2 disuelto en la sangre, si la solubilidad del O_2 es 0,003 ml de O_2/100 ml de sangre/mmHg?

SOLUCIÓN. Para calcular la concentración del O_2 disuelto en la sangre arterial, simplemente hay que multiplicar la Po_2 por la solubilidad de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} [O_2] &= PO_2 \times \text{Solubilidad} \\ &= 100\ \text{mmHg} \times 0{,}003\ \text{ml O2/100 ml de sangre/mmHg} \\ &= 0{,}3\ \text{ml/100 ml de sangre} \end{aligned}$$

DIFUSIÓN DE GASES (LEY DE FICK)

La transferencia de gases a través de las membranas celulares o las paredes capilares ocurre mediante **difusión simple,** que se trata en el capítulo 1. Para los gases, la tasa de transferencia mediante difusión ($\dot{V}x$) es directamente proporcional a la fuerza impulsora, un coeficiente de difusión y el área de superficie disponible para la difusión; y es inversamente proporcional al espesor de la membrana. Por tanto,

$$\dot{V}x = \frac{DA\Delta P}{\Delta x}$$

donde

$\dot{V}x$ = Volumen de gas transferido por unidad de tiempo
D = Coeficiente de difusión del gas

A = Área de superficie

ΔP = Diferencia de presión parcial del gas

Δx = Espesor de la membrana

Existen dos puntos especiales respecto a la difusión de los gases. (1) La fuerza de impulso para la difusión de un gas es la **diferencia de presión parcial del gas (ΔP)** a través de la membrana, *no* la diferencia de concentración. Por tanto, si la P_{O_2} del aire alveolar es 100 mmHg y la P_{O_2} de la sangre venosa mezclada que entra en el capilar pulmonar es de 40 mmHg, entonces la diferencia de la presión parcial o fuerza de impulso del O_2 a través de la barrera capilar alveolar/pulmonar es 60 mmHg (100 mmHg − 40 mmHg). (2) El **coeficiente de difusión de un gas (D)** es una combinación del coeficiente de difusión habitual, que depende del peso molecular (v. cap. 1) y de la solubilidad del gas. El coeficiente de difusión del gas tiene enormes implicaciones para su tasa de difusión, tal como ilustran las diferencias en las tasas de difusión del CO_2 y del O_2. El coeficiente de difusión del CO_2 es aproximadamente 20 veces más elevado que el coeficiente de difusión del O_2; como consecuencia, para una diferencia de presión parcial determinada, el CO_2 se difunde aproximadamente 20 veces más deprisa que el O_2.

Varios de los términos de la ecuación anterior de la difusión se pueden combinar en un término único denominado la **capacidad de difusión pulmonar (D_L).** La D_L combina el coeficiente de difusión del gas, el área de superficie de la membrana (A) y el espesor de la membrana (Δx). La D_L también tiene en cuenta el tiempo necesario para que el gas se combine con las proteínas en la sangre capilar pulmonar (p. ej., la unión del O_2 con la hemoglobina en los hematíes). La D_L se puede determinar con monóxido de carbono **(CO)** porque el CO que se transfiere a través de la barrera capilar alveolar/pulmonar está limitado exclusivamente por el proceso de difusión. La $D_{L_{CO}}$ se determina con el método de la respiración única, en el que una persona respira una mezcla de gases con una concentración muy baja de CO; la tasa de desaparición del CO de la mezcla de gases es proporcional a la D_L. En diversas enfermedades, la D_L cambia de forma predecible. En el **enfisema,** por ejemplo, la D_L disminuye porque la destrucción de los alvéolos da lugar a una disminución del área de la superficie de intercambio gaseoso. En la **fibrosis** o en el **edema pulmonar,** la D_L disminuye porque aumenta la distancia de difusión (espesor de la membrana o volumen intersticial). En la **anemia,** la D_L disminuye porque la cantidad de hemoglobina existente en los glóbulos rojos está reducida (hay que recordar que la D_L incluye el componente de intercambio de O_2 unido a las proteínas). Durante el **ejercicio,** la D_L aumenta porque hay capilares adicionales que están perfundidos con sangre, lo cual incrementa el área de la superficie del intercambio de gases.

FORMAS DE LOS GASES EN SOLUCIÓN

En el aire alveolar, existe una forma de gas, que se expresa como una presión parcial. Sin embargo, en las soluciones como la sangre, los gases se transportan de otras formas. En solución, el gas puede estar disuelto, unido a las proteínas o químicamente modificado. Es importante comprender que la *concentración de gas total en solución es la suma del gas disuelto más el gas unido más el gas químicamente modificado.*

- **Gas disuelto.** Todos los gases en solución son transportados, en cierta medida, en la forma disuelta. **La ley de Henry** proporciona la relación entre la presión parcial de un gas y su concentración en solución. Para una presión parcial determinada, cuanto mayor es la solubilidad del gas, mayor es la concentración del gas en solución. En la solución, sólo las moléculas del gas *disuelto* contribuyen a la presión parcial. En otras palabras, el gas unido y el gas químicamente modificado no contribuyen a la presión parcial.

  Entre los gases que se encuentran en el aire inspirado, el nitrógeno (N_2) es el único que se transporta *sólo* en forma disuelta y que nunca está unido o químicamente modificado. Debido a esta característica, el N_2 se utiliza para ciertas determinaciones en fisiología respiratoria.

- **Gas unido.** El O_2, el CO_2 y el monóxido de carbono (CO) están unidos a las proteínas en la sangre. El O_2 y el CO se unen a la hemoglobina en el interior de los hematíes y así se transportan. El CO_2 se une a la hemoglobina en los hematíes y a las proteínas plasmáticas.

- **Gas químicamente modificado.** El ejemplo más importante de un gas químicamente modificado es la conversión de CO_2 en bicarbonato (HCO_3^-) en los hematíes por la acción de la anhidrasa carbónica. De hecho, la mayor parte del CO_2 es transportada en la sangre en forma de HCO_3^-, en lugar de en forma de CO_2 disuelto o como CO_2 unido.

VISIÓN GLOBAL. TRANSPORTE DE GASES EN LOS PULMONES

En la figura 5-16 se pueden observar un alvéolo y un capilar pulmonar cercano. El esquema muestra que los capilares pulmonares están perfundidos con sangre procedente del corazón derecho (el equivalente a la sangre venosa mezclada). El intercambio de gases ocurre después entre el gas alveolar y el capilar pulmonar: el O_2 se difunde desde el gas alveolar al interior de la sangre capilar pulmonar, y el CO_2 se difunde desde la sangre capilar pulmonar al interior del gas alveolar. La sangre que abandona el capilar pulmonar llega al corazón izquierdo y se convierte en sangre arterial sistémica.

La figura 5-17 se ha elaborado sobre este esquema y los valores de P_{O_2} y de P_{CO_2} se incluyen en diversos lugares: aire inspirado seco, aire traqueal humidificado, aire alveolar, sangre venosa mezclada que entra en el capilar pulmonar y sangre arterial sistémica que abandona el capilar pulmonar.

- En el **aire seco inspirado,** la P_{O_2} es de aproximadamente 160 mmHg, que se calcula multiplicando la presión

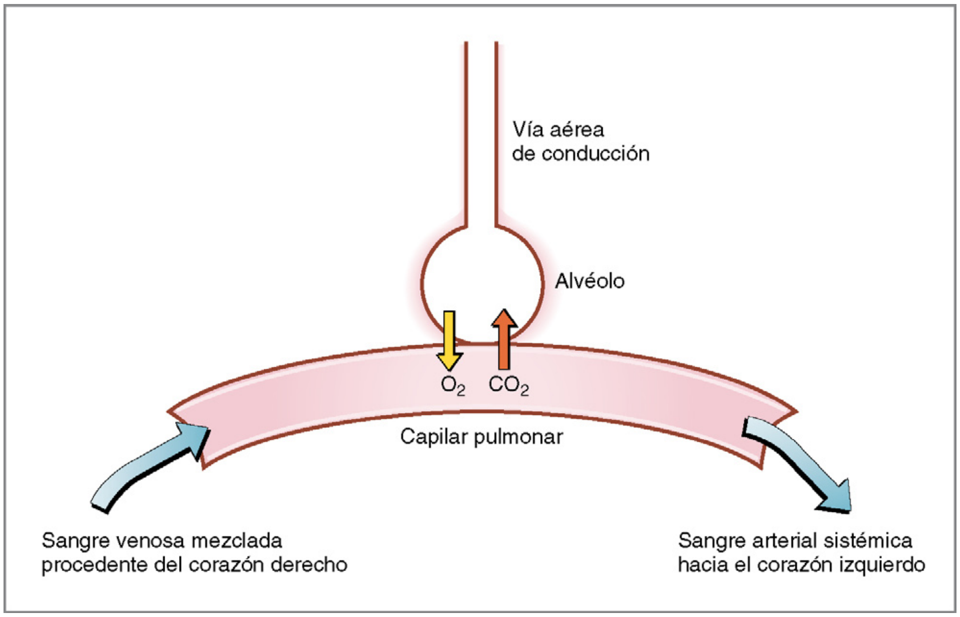

Vía aérea
de conducción
Alvéolo
O_2
CO_2
Capilar pulmonar
Sangre venosa mezclada
procedente del corazón derecho
Sangre arterial sistémica
hacia el corazón izquierdo

Figura 5-16 Representación esquemática de un alvéolo y un capilar pulmonar cercano. La sangre venosa mezclada entra en el capilar pulmonar; se añade O_2 a la sangre capilar pulmonar y se retira el CO_2 de la misma mediante transferencia a través de la barrera alveolar/capilar. La sangre arterial sistémica abandona el capilar pulmonar.

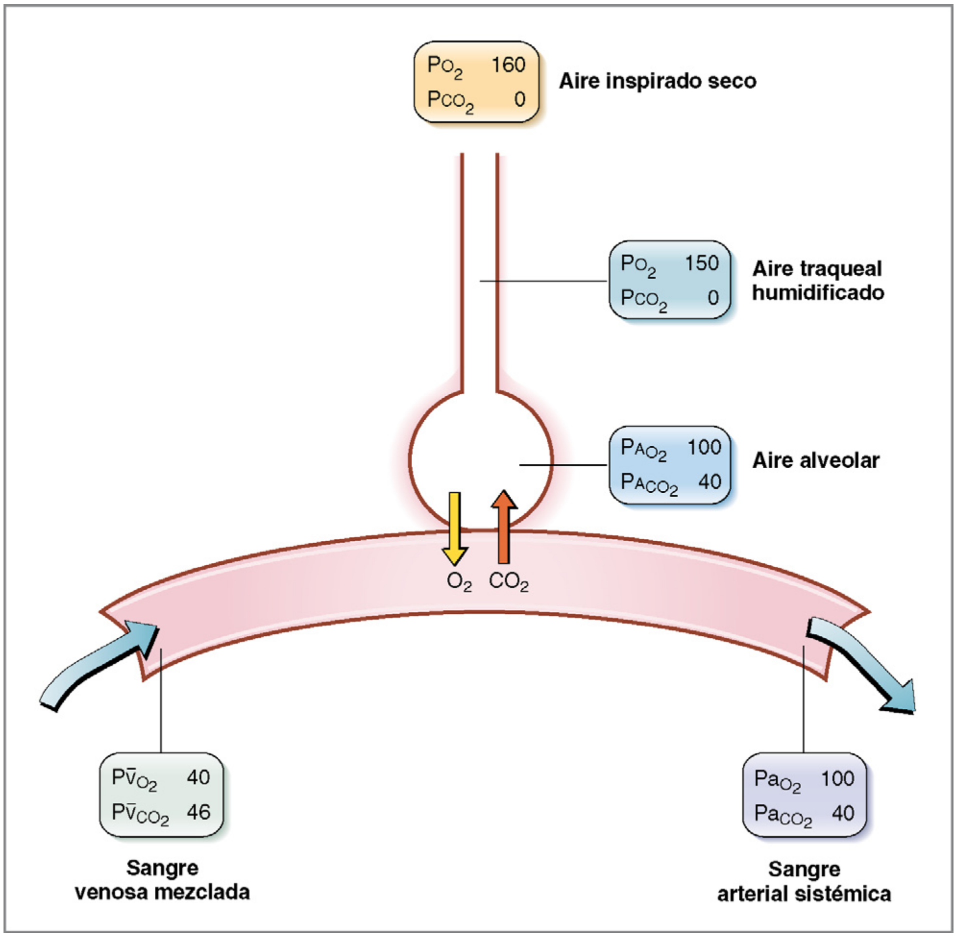

P_{O_2} 160
P_{CO_2} 0
Aire inspirado seco
P_{O_2} 150
P_{CO_2} 0
Aire traqueal humidificado
P_{AO_2} 100
P_{ACO_2} 40
Aire alveolar
O_2
CO_2
$P\bar{v}_{O_2}$ 40
$P\bar{v}_{CO_2}$ 46
Sangre venosa mezclada
Pa_{O_2} 100
Pa_{CO_2} 40
Sangre arterial sistémica

Figura 5-17 Valores de P_{O_2} y de P_{CO_2} en aire inspirado seco, aire traqueal humidificado, aire alveolar y sangre capilar pulmonar. Las cifras son las presiones parciales en mmHg. La Pa_{O_2} es ligeramente inferior a 100 mmHg debido al cortocircuito fisiológico.

barométrica por la fracción de concentración de O_2, 21 % (760 mmHg × 0,21 = 160 mmHg). Con una finalidad práctica, no existe CO_2 en el aire seco inspirado y la P_{CO_2} es 0.

- En el **aire traqueal humidificado**, se considera que el aire está completamente saturado con vapor de agua. A 37 °C, la P_{H_2O} es 47 mmHg. Por tanto, en comparación con el aire seco inspirado, la P_{O_2} está reducida, puesto que el O_2 está «diluido» por el vapor de agua. De nuevo, hay que recordar que las presiones parciales en el aire inspirado se calculan corrigiendo la presión barométrica por la presión del vapor de agua y multiplicando después por la fracción de concentración del gas. Por tanto, la P_{O_2} del aire traqueal humidificado es 150 mmHg ([760 mmHg − 47 mmHg] × 0,21 = 150 mmHg). Puesto que no existe CO_2 en el aire inspirado, la P_{CO_2} del aire traqueal humidificado también es 0. El aire humidificado entra en los alvéolos, donde tiene lugar el intercambio gaseoso.
- En el **aire alveolar**, los valores de la P_{O_2} y de la P_{CO_2} cambian de forma sustancial cuando se comparan con el aire inspirado. (Las anotaciones para las presiones parciales en el aire alveolar emplean el modificador «A»; v. tabla 5-1.) La $P_{A_{O_2}}$ es 100 mmHg, que es menor que en el aire inspirado y la $P_{A_{CO_2}}$ es 40 mmHg, que es mayor que en el aire inspirado. Estos cambios ocurren porque el O_2 abandona el aire alveolar y se añade a la sangre capilar pulmonar, y el CO_2 abandona la sangre capilar pulmonar y entra en el aire alveolar. Normalmente, las cantidades de O_2 y de CO_2 transferidas entre los alvéolos y la sangre capilar pulmonar corresponden a las necesidades del organismo. De esta forma, diariamente la transferencia de O_2 *desde* el aire alveolar es igual al consumo de O_2 por parte del organismo, y la transferencia de CO_2 *hacia* el aire alveolar es igual a la producción de CO_2.
- La sangre que entra en los capilares pulmonares es fundamentalmente **sangre venosa mezclada**. Esta sangre regresa desde los tejidos a través de las venas, hacia el corazón derecho. Después es bombeada desde el ventrículo derecho al interior de la arteria pulmonar, que la libera a los capilares pulmonares. La composición de esta sangre venosa mezclada refleja la actividad metabólica de los tejidos: la P_{O_2} es relativamente baja (40 mmHg) porque los tejidos han captado y consumido el O_2; la P_{CO_2} es relativamente elevada (46 mmHg) porque los tejidos han producido CO_2 y lo han vertido a la sangre venosa.
- La sangre que abandona los capilares pulmonares ha sido *arterializada* (oxigenada) y se convertirá en **sangre arterial sistémica**. (Las anotaciones para la sangre arterial sistémica emplean el modificador «a»; v. tabla 5-1.) La arterialización se realiza mediante el intercambio de O_2 y CO_2 entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar. La difusión de los gases a través de la barrera alveolar/capilar es rápida, por lo que la sangre que abandona los capilares pulmonares normalmente tiene igual P_{O_2} y P_{CO_2} que el aire alveolar (es decir, existe un equilibrio completo). Por tanto, la Pa_{O_2} es 100 mmHg y la Pa_{CO_2}, 40 mmHg, y de la misma forma, la $P_{A_{O_2}}$ es 100 mmHg y la $P_{A_{CO_2}}$, de 40 mmHg. Esta sangre arterializada regresará al corazón izquierdo, será bombeada al exterior del ventrículo izquierdo hacia la aorta y empezará de nuevo el ciclo.

  Existe una pequeña discrepancia entre el aire alveolar y la sangre arterial sistémica: la sangre arterial sistémica tiene una P_{O_2} ligeramente menor que el aire alveolar. Esta discrepancia es el resultado de un **cortocircuito fisiológico**, que describe la pequeña fracción del flujo de sangre pulmonar que no pasa por los alvéolos y, por tanto, no está arterializada. El cortocircuito fisiológico tiene dos fuentes: el flujo sanguíneo bronquial y una pequeña porción de sangre venosa coronaria que drena directamente al interior del ventrículo izquierdo en lugar de ir a los pulmones para ser oxigenada.

  El cortocircuito fisiológico está aumentado en distintas patologías (que se denominan **defecto de ventilación/perfusión**). Cuando el tamaño del cortocircuito aumenta, no se produce adecuadamente el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar, y la sangre capilar pulmonar no está completamente arterializada. La **diferencia A – a,** que se discutirá más adelante en este capítulo, expresa la diferencia de la P_{O_2} entre el gas alveolar («A») y la sangre arterial sistémica («a»). Si el cortocircuito es pequeño (es decir, es fisiológico), entonces la diferencia A − a es pequeña o despreciable; si el cortocircuito es mayor de lo normal, entonces la diferencia A − a aumenta hasta el punto que no se consigue producir el equilibrio.

El esquema de la figura 5-17 destaca los cambios de la P_{O_2} y de la P_{CO_2} que ocurren en los pulmones. No se muestra en la figura, pero de las diferencias entre la sangre arterial sistémica y la sangre venosa mezclada, se derivan procesos de intercambio en los **tejidos sistémicos.** La sangre arterial sistémica se libera a los tejidos, donde el O_2 se difunde desde los capilares sistémicos al interior de los tejidos y se consume, produciendo CO_2, que se difunde desde los tejidos al interior de los capilares. Este intercambio gaseoso en los tejidos convierte la sangre arterial sistémica en sangre venosa mezclada, que después abandona los capilares, regresa al corazón derecho y se conduce a los pulmones.

INTERCAMBIO DE GASES LIMITADO POR LA DIFUSIÓN Y POR LA PERFUSIÓN

El intercambio de gases a través de la barrera capilar alveolar/pulmonar se describe como limitado por la difusión o por la perfusión.

- El intercambio de gases **limitado por la difusión** significa que la cantidad total de gas transportado a través de la barrera alveolar-capilar está limitada por el *proceso de difusión*. En estos casos, mientras se mantiene el gradiente de presión parcial del gas, la difusión continuará a lo largo de la longitud del capilar.

- El intercambio de gases **limitado por la perfusión** significa que la cantidad total de gas transportado a través de la barrera alveolar/capilar está limitada por el *flujo sanguíneo* (es decir, la perfusión) a través de los capilares pulmonares. En el intercambio limitado por la perfusión, el *gradiente de presión parcial no se mantiene,* y en este caso, la única forma de aumentar la cantidad de gas transportado es mediante el incremento del flujo sanguíneo.

Se emplean ejemplos de gases transferidos mediante intercambio limitado por la difusión y limitado por la perfusión para caracterizar estos procesos (fig. 5-18). En la figura, la *línea roja continua* muestra la presión parcial de un gas en la sangre capilar pulmonar (Pa) como una función de la longitud a lo largo del capilar. La *línea verde punteada* a través de la parte superior de cada cuadro proporciona la presión parcial del gas en el aire alveolar (PA), que es constante. El *área rosa sombreada* proporciona el **gradiente de presión parcial** entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar a lo largo de la longitud del capilar. El gradiente de la presión parcial es la fuerza impulsora para la difusión del gas, por lo que cuanto mayor sea el área sombreada, mayor es el gradiente y mayor es la transferencia neta de gas.

Se muestran dos ejemplos: el CO es un gas limitado por la difusión (v. fig. 5-18A) y el óxido nitroso (N_2O) es un gas limitado por la perfusión (v. fig. 5-18B). El CO o el N_2O se difunden fuera del gas alveolar hacia el interior del capilar pulmonar, y como resultado, la Pa del gas aumenta a lo largo de la longitud del capilar y se aproxima o alcanza el valor de la PA. Si el valor de la Pa alcanza el valor de la PA, entonces se ha alcanzado el equilibrio completo. Entonces, ya deja de existir una fuerza impulsora para la difusión (es decir, ya no existe un gradiente de presión parcial) y si el flujo sanguíneo no aumenta (es decir, entra más sangre en el capilar pulmonar), el intercambio de gases se interrumpirá.

Intercambio de gases limitado por la difusión

El intercambio de gases limitado por la difusión se ilustra mediante el transporte de **CO** a través de la barrera capilar alveolar/pulmonar (v. fig. 5-18A) y mediante el transporte de **O_2 durante el ejercicio extremo** y en patologías como el **enfisema** y la **fibrosis**.

La presión parcial de CO en el aire alveolar (PA_{CO}), que se muestra como una línea discontinua, es constante a lo largo de la longitud del capilar. Al principio del capilar pulmonar, no existe CO en la sangre, puesto que no se ha transferido desde el aire alveolar, y la presión parcial de CO en la sangre capilar (Pa_{CO}) es 0. Por tanto, al principio del

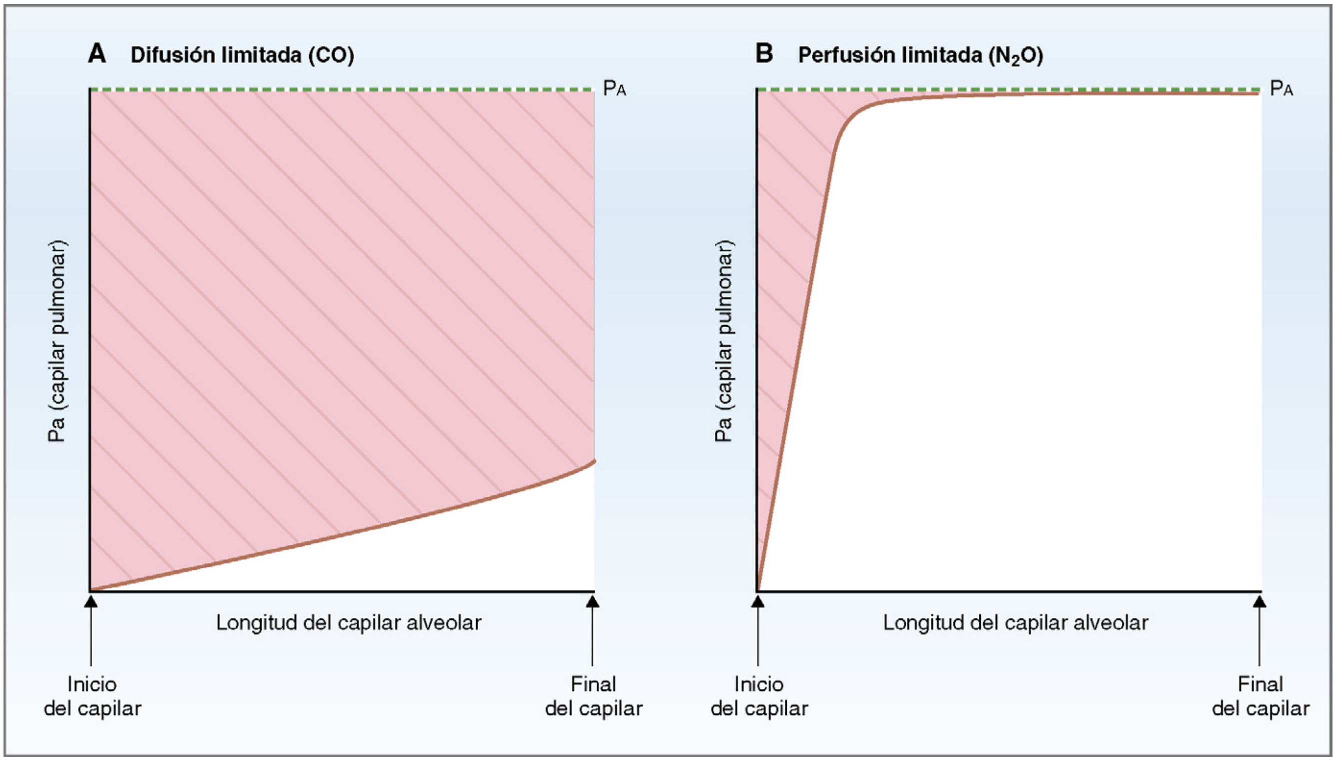


Figura 5-18 Intercambio de gases limitado por la difusión (A) y por la perfusión (B) entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar. La presión parcial del gas en la sangre capilar pulmonar se muestra como una función de la longitud capilar mediante la *línea roja continua*. La *línea verde discontinua* en la parte superior de la figura muestra la presión parcial del gas en el aire alveolar (PA). La *zona sombreada de color rosa* representa el tamaño de la diferencia de la presión parcial entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar, que es la fuerza de impulso para la difusión del gas. CO, monóxido de carbono; N_2O, óxido nitroso.

capilar existe el mayor gradiente de presión parcial para el CO y la mayor fuerza impulsora para la difusión del CO desde el aire alveolar al interior de la sangre. Moviéndose a lo largo de la longitud del capilar pulmonar, mientras el CO se difunde al interior de la sangre capilar pulmonar, la Pa_{CO} empieza a aumentar. Como resultado de ello, el gradiente de la presión parcial para la difusión disminuye. Sin embargo, la Pa_{CO} aumenta sólo ligeramente a lo largo de la longitud del capilar porque en la sangre capilar, el CO está fuertemente unido a la hemoglobina en el interior de los hematíes. En este caso, no se encuentra libre en solución y por tanto, no está produciendo una presión parcial. (Hay que recordar que sólo el aire libre disuelto causa una presión parcial.) Por tanto, la unión del CO con la hemoglobina mantiene la concentración libre y la presión parcial de CO bajas, manteniendo de esta forma el gradiente para la difusión a lo largo de *toda* la longitud del capilar.

En resumen, la difusión neta de CO al interior del capilar pulmonar depende de la magnitud del gradiente de presión parcial, que se mantiene porque el CO está unido a la hemoglobina en la sangre capilar. Por tanto, el **CO no se equilibra** al final del capilar. De hecho, si el capilar fuera más largo, la difusión neta continuaría de forma indefinida o hasta que se alcanzara el equilibrio.

Intercambio de gases limitado por la perfusión

El intercambio de gases limitado por la perfusión se ilustra mediante el **N_2O** (v. fig. 5-18B), pero también por el **O_2 (en condiciones normales)** y el **CO_2**. El N_2O se emplea como el ejemplo clásico de intercambio limitado por la perfusión porque *no está unido* en la sangre en absoluto, sino totalmente libre en solución. Como en el ejemplo del CO, la PA_{N_2O} es constante y se considera que la Pa_{N_2O} es 0 al principio del capilar pulmonar. Por tanto, inicialmente existe un enorme gradiente de presión parcial para el N_2O entre el gas alveolar y la sangre capilar, y el N_2O se difunde rápidamente al interior del capilar pulmonar. *Todo* el N_2O permanece libre en la sangre, por lo que *todo* él crea una presión parcial. Por tanto, la presión parcial del N_2O en la sangre capilar pulmonar aumenta muy rápidamente y está completamente equilibrada con el gas alveolar en la primera quinta parte del capilar. Cuando se alcanza el equilibrio, deja de existir un gradiente de presión parcial y, por tanto, ya no existe una fuerza impulsora para la difusión. Entonces, la difusión neta de N_2O se interrumpe, aunque quedan cuatro quintas partes del capilar.

Hay que comparar la zona sombreada para el N_2O (v. fig. 5-18B) con la del CO (v. fig. 5-18A). La zona sombreada para el N_2O (mucho más pequeña) ilustra las diferencias entre los dos gases. El equilibrio del N_2O se alcanza, por lo que el único medio de incrementar la difusión neta de N_2O es mediante el aumento del flujo de sangre. Si se aporta más sangre «nueva» al capilar pulmonar, entonces se le puede añadir más N_2O *total*. Por tanto, el flujo sanguíneo o la perfusión determinan la transferencia neta de N_2O, que se describe como limitada por la perfusión.

Transporte de O_2 limitado por la perfusión y por la difusión

En condiciones normales, el transporte de O_2 al interior de los capilares pulmonares está limitado por la perfusión,

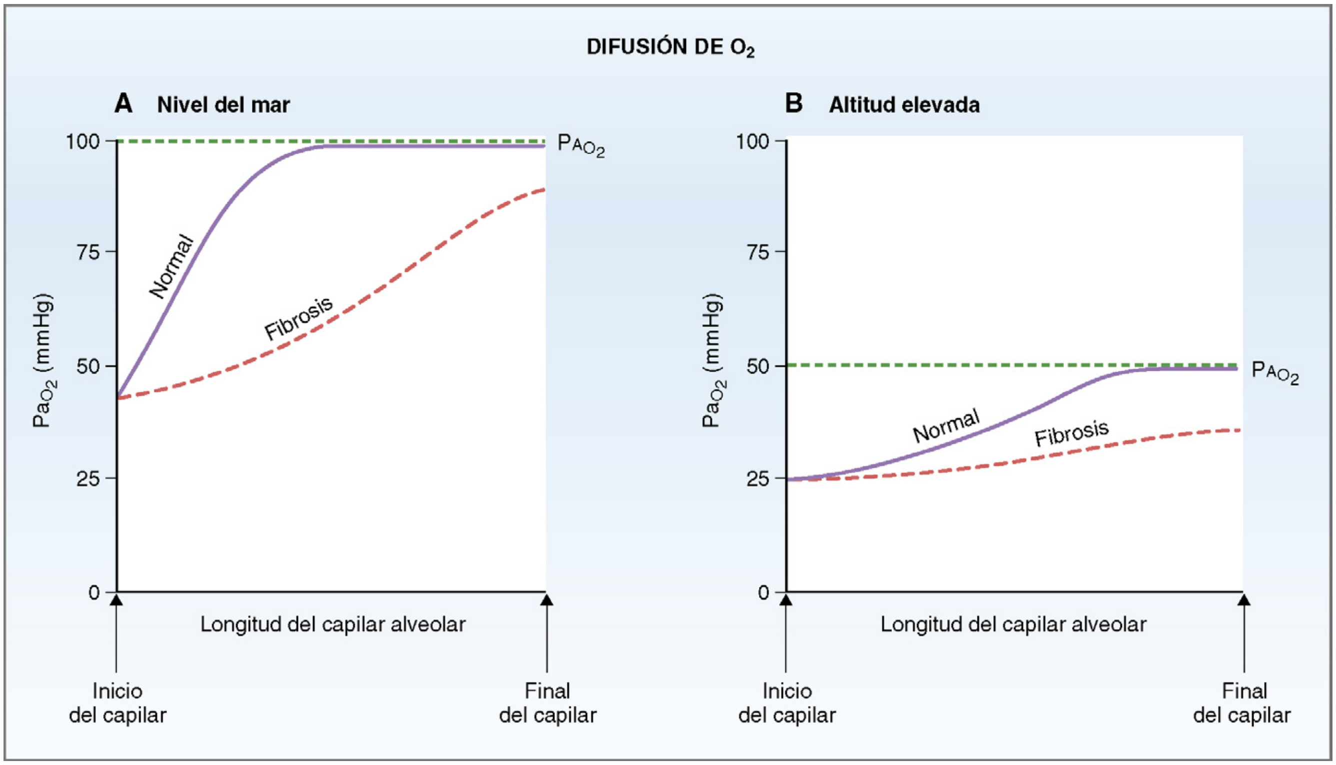


Figura 5-19 **Difusión de O_2 a lo largo de la longitud del capilar pulmonar en personas sanas y con fibrosis.** **A,** A nivel del mar; **B,** a una altitud elevada.

pero en otras condiciones (p. ej., fibrosis o ejercicio extremo), está limitado por la difusión. La figura 5-19 ilustra ambas situaciones.

- **Transporte de O_2 limitado por la perfusión.** En los pulmones de una persona sana en reposo, la transferencia de O_2 desde el aire alveolar al interior de la sangre capilar pulmonar está limitada por la *perfusión* (aunque no hasta el extremo en que el N_2O está limitado por la perfusión) (v. fig. 5-19A). La PA_{O_2} es constante a 100 mmHg. Al principio del capilar, la Pa_{O_2} es 40 mmHg, lo cual refleja la composición de la sangre venosa mezclada. Hay un gran gradiente de presión parcial para el O_2 entre el aire alveolar y la sangre capilar, que dirige la difusión del O_2 al interior del capilar. Cuando se añade O_2 a la sangre capilar pulmonar, la Pa_{O_2} aumenta. El gradiente para la difusión se mantiene inicialmente porque el O_2 se une a la hemoglobina, que mantiene la concentración de O_2 libre y la presión parcial bajas. El equilibrio del O_2 se alcanza aproximadamente a una tercera parte de la distancia a lo largo del capilar, momento en el cual la Pa_{O_2} se iguala con la PA_{O_2}, y si no hay un incremento del flujo sanguíneo, no puede existir más difusión neta de O_2. Por tanto, en condiciones normales, el transporte de O_2 está limitado por la perfusión. Otra forma de describir el intercambio de O_2 limitado por la perfusión consiste en decir que el flujo de sangre pulmonar determina la transferencia neta de O_2. Por tanto, los aumentos del flujo de sangre pulmonar (p. ej., durante el ejercicio) incrementarán la cantidad total de O_2 transportado y las disminuciones del flujo de sangre pulmonar reducirán la cantidad total transportada.

- **Transporte de O_2 limitado por la difusión.** En determinadas patologías (p. ej., **fibrosis**) y durante el **ejercicio extremo,** la transferencia de O_2 pasa a ser limitada por la *difusión*. Por ejemplo, en la fibrosis la pared alveolar se engrosa, aumentando la distancia de difusión de los gases y disminuyendo la DL (v. fig. 5-19A). Este incremento de la distancia de difusión enlentece el ritmo de difusión del O_2 y evita el equilibrio del O_2 entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar. En estos casos, el gradiente de presión parcial del O_2 se mantiene a lo largo de toda la longitud del capilar, convirtiéndolo en un proceso limitado por la difusión (aunque no tan extremo como en el ejemplo del CO; v. fig. 5-18A). Se mantiene un gradiente de presión parcial a lo largo de toda la longitud del capilar, por lo que puede *parecer* que la cantidad total de O_2 transferido sería mayor en una persona con fibrosis que en una persona con pulmones normales. Aunque es cierto que el gradiente de presión parcial de O_2 se mantiene durante una longitud mayor del capilar (porque la DL está muy disminuida en la fibrosis), la transferencia total de O_2 sigue estando enormemente reducida. Al final del capilar pulmonar, no se ha alcanzado el equilibrio entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar (la Pa_{O2} es menor que la PA_{O_2}), lo cual se verá reflejado en una disminución de la Pa_{O2} en la sangre arterial sistémica y una reducción de la $P\bar{v}_{O_2}$ en la sangre venosa mezclada.

- **Transporte de O_2 a altitud elevada.** El ascenso a una altitud elevada altera algunos aspectos del proceso de equilibrio del O_2. La presión barométrica es menor y con la misma fracción de O_2 en el aire inspirado, la presión parcial de O_2 en el gas alveolar también estará reducida. En el ejemplo de la figura 5-19B, la PA_{O_2} se ha reducido a 50 mmHg, en comparación con el valor normal de 100 mmHg. La Po_2 venosa mezclada es 25 mmHg (a diferencia del valor normal de 40 mmHg). Por tanto, el gradiente de presión parcial de O_2 está enormemente reducido en comparación con el nivel del mar (v. fig. 5-19A). Incluso al principio del capilar pulmonar, el gradiente es sólo 25 mmHg (50 mmHg − 25 mmHg), en lugar del gradiente normal a nivel del mar de 60 mmHg (100 mmHg − 40 mmHg). Esta reducción del gradiente de la presión parcial significa que la difusión de O_2 estará reducida, el equilibrio se alcanzará más lentamente a lo largo del capilar y en un punto más lejano del capilar (dos tercios de la longitud del capilar a una altura elevada, en comparación con una quinta parte del mismo a nivel del mar). El valor de equilibrio final de la Pa_{O_2} es sólo 50 mmHg porque la PA_{O_2} es sólo 50 mmHg (por tanto resulta imposible que el valor de equilibrio sea superior a 50 mmHg). El equilibrio más lento del O_2 a una altura elevada es exagerado en una persona con **fibrosis.** La sangre capilar pulmonar no se equilibra al final del capilar, dando lugar a valores de la Pa_{O2} de hasta 30 mmHg, lo que afectará considerablemente a la liberación de O_2 en los tejidos.

Transporte de oxígeno en la sangre

FORMAS DE O_2 EN LA SANGRE

El O_2 es transportado en dos formas en la sangre: disuelto y unido a la hemoglobina. El O_2 disuelto por sí solo es inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos; por tanto, se necesita una segunda forma de O_2 combinado con la hemoglobina.

O_2 disuelto

El O_2 disuelto está libre en solución y corresponde aproximadamente al **2% del contenido total de O_2 de la sangre.** Hay que recordar que el O_2 disuelto es la *única forma* de O_2 que da lugar a una presión parcial, lo cual, a su vez, impulsa la difusión del O_2. (Por el contrario, el O_2 unido a la hemoglobina *no* contribuye a su presión parcial en la sangre.) Tal como describe la **ley de Henry,** la concentración del O_2 disuelto es proporcional a la presión parcial de O_2; la constante de proporcionalidad es simplemente la solubilidad del O_2 en la sangre, 0,003 ml O_2/100 ml de sangre/mmHg. Por tanto, para una Pa_{O_2} normal de 100 mmHg, la concentración de O_2 disuelto es 0,3 ml O_2/100 ml (100 mmHg × 0,003 ml O_2/100 ml de sangre/mmHg).

A esta concentración, el O_2 disuelto es claramente insuficiente para satisfacer las demandas de los tejidos. Por ejemplo, en una persona en reposo, el consumo de O_2 es de unos 250 ml O_2/min. Si la liberación de O_2 en los tejidos se basara estrictamente en el componente disuelto, entonces se liberarían 15 ml O_2/min a los tejidos (liberación de O_2 = gasto cardíaco × concentración de O_2 disuelto, o 5 l/min × 0,3 ml O_2/100 ml = 15 ml O_2/min). Esta cantidad es claramente insuficiente para satisfacer la demanda de 250 ml O_2/min. Se necesita un mecanismo adicional para transportar grandes cantidades de O_2 en la sangre y éste es el O_2 unido a la hemoglobina.

O_2 unido a la hemoglobina

El restante **98% del contenido total de O_2** de la sangre está unido de forma reversible con la hemoglobina en el interior de los hematíes. La **hemoglobina** es una proteína globular que consta **de cuatro subunidades** que contienen una mitad hemo (que es una porfirina unida al hierro) y una cadena polipeptídica designada α o β. La **hemoglobina adulta** (hemoglobina A) se denomina $\alpha_2\beta_2$; dos de las subunidades tienen cadenas α y dos tienen cadenas β. Cada subunidad se puede unir a una molécula de O_2, hasta un total de 4 moléculas de O_2 por molécula de hemoglobina. Cuando la hemoglobina está oxigenada, se denomina oxihemoglobina y cuando está desoxigenada, desoxihemoglobina. Para que las subunidades se unan al O_2, el hierro en la mitad hemo debe estar en estado ferroso (es decir, **Fe^{2+}**).

Existen diversas variantes de la molécula de hemoglobina:

- **Metahemoglobina.** Si el componente de hierro de las mitades hemo está en estado férrico o **Fe^{3+}** (en lugar del estado normal Fe^{2+}), se denomina metahemoglobina. La metahemoglobina *no se une al O_2*. La metahemoglobinemia tiene diversos orígenes, incluida la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} por nitritos y sulfonamidas. Existe también una variante congénita de la enfermedad en la que aparece una deficiencia de metahemoglobina reductasa, una enzima de los hematíes que normalmente mantiene el hierro en su estado reducido.
- **Hemoglobina fetal (hemoglobina F, HbF).** En la hemoglobina fetal, las dos cadenas β están sustituidas por cadenas γ, que se denominan $\alpha_2\gamma_2$. La consecuencia fisiológica de esta modificación es que la hemoglobina F tiene una **mayor afinidad por el O_2** que la A, lo cual facilita el movimiento de O_2 desde la madre hacia el feto. La hemoglobina F es una variante normal presente en el feto y que se sustituye por hemoglobina A durante el primer año de vida.
- **Hemoglobina S.** La hemoglobina S es una variante anormal de hemoglobina que causa la **enfermedad de células falciformes** o drepanocitosis. En la hemoglobina S, las subunidades α son normales, pero las subunidades β son anormales y reciben la designación de $\alpha^A{}_2\beta^S{}_2$. En su forma desoxigenada, la hemoglobina S forma bastones en forma de hoz en los hematíes, distorsionando su forma (es decir, forma falciforme). Esta deformación de los hematíes puede dar lugar a oclusión de los pequeños vasos sanguíneos. La afinidad del O_2 por la hemoglobina es menor que la afinidad del O_2 por la hemoglobina A.

CAPACIDAD DE UNIÓN DEL O_2 Y CONTENIDO DE O_2

La mayor parte del oxígeno transportado en la sangre está unido de forma reversible con la hemoglobina, por lo que el contenido de O_2 en la sangre está determinado principalmente por la concentración de hemoglobina y por la capacidad de unión con el O_2 de esta hemoglobina.

La **capacidad de unión con el O_2** es la **cantidad *máxima* de O_2** que se puede unir a la hemoglobina por volumen de sangre, suponiendo que la hemoglobina esté saturada al 100% (es decir, los 4 grupos hemo de cada molécula de hemoglobina están unidos a O_2). La capacidad de unión al O_2 se mide mediante la exposición de la sangre al aire con una P_{O_2} muy alta (de forma que la hemoglobina estará saturada al 100%) y corrigiendo por la pequeña cantidad de O_2 que existe en forma disuelta. (Para corregir por el O_2 disuelto, hay que recordar que la solubilidad del O_2 en la sangre es 0,003 ml O_2/100 ml de sangre/mmHg.) Otra información necesaria para calcular la capacidad de unión del O_2 es que un gramo de hemoglobina A se puede unir con 1,34 ml de O_2 y que la concentración normal de hemoglobina A en sangre es 15 g/100 ml. La capacidad de unión del O_2 en la sangre es por tanto 20,1 ml O_2/100 ml de sangre (15 g/100 ml × 1,34 ml O_2/g de hemoglobina = 20,1 ml de O_2/100 ml de sangre).

El **contenido de O_2** es la cantidad real de O_2 por volumen de sangre. El contenido de O_2 se puede calcular a partir de la capacidad de unión con el O_2 de la hemoglobina y por el porcentaje de saturación de la misma, además del O_2 disuelto. Hay que recordar que la capacidad de unión con el O_2 se determina a una saturación del 100% con todos los grupos hemo unidos al O_2 en todas las moléculas de hemoglobina.

$$\text{Contenido de } O_2 = (\text{Capacidad de unión de } O_2 \times \%\text{ de saturación}) + O_2 \text{ disuelto}$$

donde

Contenido de O_2 = Cantidad de O_2 en sangre (ml O_2/100 ml de sangre)

Capacidad de unión de O_2 = Cantidad máxima de O_2 unido a la hemoglobina (ml O_2/100 ml de sangre) determinado a una saturación del 100%

Porcentaje de saturación = % de grupos hemo unidos a O_2

O_2 disuelto = O_2 no unido en sangre (ml O_2/100 ml de sangre)

PROBLEMA. Un hombre con anemia presenta una reducción de la concentración de hemoglobina de 10 g/100 ml de sangre. Asumiendo que el paciente tiene unos pulmones normales y que los valores tanto de la $P_{A_{O_2}}$ como de la $P_{a_{O_2}}$ son normales (100 mmHg), *¿cuál es el contenido de O_2 de su sangre y cómo se compara este valor con la normalidad?* Se acepta que para una concentración de hemoglobina normal de 15 g/100 ml, la capacidad de unión con el O_2 es 20,1 ml de O_2/100 ml de sangre, y que la hemoglobina está saturada al 98% con una Pa_{O_2} de 100 mmHg.

SOLUCIÓN. (1) Primero, calcular la *capacidad de unión con el O_2* (la cantidad máxima de O_2 que se puede unir a la hemoglobina) con una concentración de hemoglobina de 10 g/100 ml de sangre. Se asume que con una concentración normal de hemoglobina de 15 g/100 ml, la capacidad de unión con el O_2 es 20,1 ml de O_2/100 ml de sangre. Por tanto, con una concentración de hemoglobina de 10 g/100 ml, la capacidad de unión con el O_2 es 10/15 de lo normal. Por tanto,

$$\begin{aligned}\text{Capacidad de unión con el } O_2 &= 20{,}1 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml} \\ &\quad \text{de sangre} \times \frac{10}{15} \\ &= 13{,}4 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml} \\ &\quad \text{de sangre}\end{aligned}$$

(2) Después, calcular *la cantidad real de O_2 combinado con la hemoglobina* multiplicando la capacidad de unión con el O_2 por el porcentaje de saturación. Por tanto,

$$\begin{aligned}O_2 \text{ unido a la hemoglobina} &= 13{,}4 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml} \\ &\quad \text{de sangre} \times 98\% \\ &= 13{,}1 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml} \\ &\quad \text{de sangre}\end{aligned}$$

(3) Finalmente, determinar el *contenido total de O_2* calculando el O_2 disuelto a una Pa_{O_2} de 100 mmHg y añadir la cantidad de O_2 unido a la hemoglobina. La solubilidad del O_2 en la sangre es 0,003 ml de O_2/100 ml/mmHg. Por tanto,

$$\begin{aligned}O_2 \text{ disuelto} &= 100 \text{ mmHg} \times 0{,}003 \text{ ml} \\ &\quad O_2/100 \text{ ml/mmHg} \\ &= 0{,}3 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml de sangre}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Contenido total de } O_2 &= O_2 \text{ unido a la} \\ &\quad \text{hemoglobina} + O_2 \text{ disuelto} \\ &= 13{,}1 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml de sangre} \\ &\quad + 0{,}3 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml de sangre} \\ &= 13{,}4 \text{ ml de } O_2/100 \text{ ml de sangre}\end{aligned}$$

Un contenido de O_2 de 13,4 ml de O_2/100 ml de sangre está *gravemente* reducido. Se compara este valor con un contenido de O_2 de 20,0 ml de O_2/100 ml de sangre calculado para la concentración de hemoglobina normal de 15 g/100 ml y una saturación del 98%. (El O_2 unido es 20,1 ml de O_2/100 ml × 98% = 19,7 ml de O_2/100 ml, y el O_2 disuelto es 0,3 ml de O_2/100 ml. Por tanto, el contenido total normal de O_2 es la suma, o 20,0 ml de O_2/100 ml de sangre.)

LIBERACIÓN DE O_2 A LOS TEJIDOS

La cantidad de O_2 liberado a los tejidos está determinada por el flujo sanguíneo y por el contenido en O_2 de la sangre. En términos de todo el organismo, se considera que el flujo sanguíneo es el gasto cardíaco. El contenido en O_2 de la sangre, como ya se ha mencionado, es la suma del O_2 disuelto (2%) y del O_2 unido a la hemoglobina (98%). Por tanto, la liberación de O_2 se describe de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\text{Liberación de } O_2 &= \text{Gasto cardíaco} \times \text{Contenido de } O_2 \\ &\quad \text{de la sangre} \\ &= \text{Gasto cardíaco} \times \\ &\quad (O_2 \text{ disuelto} + O_2\text{-hemoglobina})\end{aligned}$$

CURVA DE DISOCIACIÓN DE O_2-HEMOGLOBINA

Para revisar el tema, hay que recordar que el O_2 se combina de forma reversible y rápida con la hemoglobina, uniéndose a los grupos hemo en cada una de las 4 subunidades de la molécula de hemoglobina. Por tanto, cada molécula de hemoglobina tiene la capacidad de unirse con **4 moléculas de O_2**. Con esta configuración, la saturación es del **100%**. Si existen menos de 4 moléculas de O_2 unidas a los grupos hemo, entonces la saturación es inferior al 100%. Por ejemplo, si, en promedio, cada molécula de hemoglobina tiene 3 moléculas de O_2 unidas, entonces la saturación es del **75%**; si, en promedio, cada molécula de hemoglobina tiene 2 moléculas de O_2 unidas, entonces la saturación es del **50%**, y si sólo hay una molécula de O_2 unida, la saturación es del **25%**.

El porcentaje de saturación de la hemoglobina es una función de la Po_2 en sangre, como se describe con la **curva de disociación de O_2-hemoglobina** (fig. 5-20). El elemento más destacado de esta curva es su forma sigmoidal. En otras palabras, el porcentaje de saturación de los lugares hemo no aumenta linealmente cuando se incrementa la Po_2. En cambio, el porcentaje de saturación aumenta bruscamente cuando la PO_2 aumenta desde 0 hasta unos 40 mmHg y después los niveles se estabilizan entre 50 mmHg y 100 mmHg. Por conveniencia, la tabla 5-2 proporciona los valores de porcentaje de saturación que corresponden a diversos valores de PO_2.

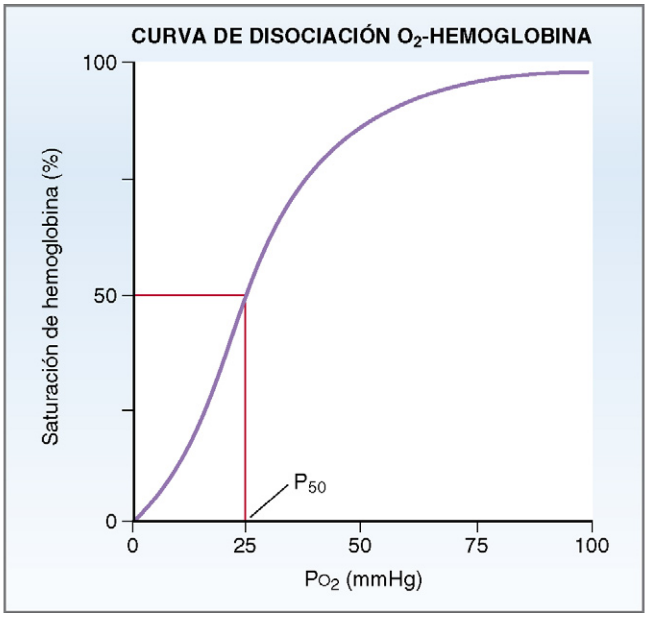


Figura 5-20 **Curva de disociación de O_2-hemoglobina.** P_{50} es la presión parcial de O_2 a la cual la hemoglobina está saturada al 50%.

Tabla 5-2 Valores de Po_2 y valores correspondientes de porcentaje de saturación de la hemoglobina

Po_2 (mmHg)	Saturación (%)
10	25
20	35
25	50
30	60
40	75
50	85
60	90
80	96
100	98

La Po_2 que corresponde a una saturación de la hemoglobina del 50% se denomina P_{50}.

Forma sigmoidea

La forma de la porción con mayor pendiente de la curva resulta de un **cambio de afinidad** de los grupos hemo por el O_2, de forma que se unen a cada molécula sucesiva de O_2: la unión de la primera molécula de O_2 a un grupo hemo aumenta la afinidad para la segunda molécula de O_2, la unión de la segunda molécula de O_2 aumenta la afinidad para la tercera molécula, y así sucesivamente. Finalmente, la afinidad para la cuarta molécula de O_2 es máxima y se produce a valores de PO_2 entre aproximadamente 60 y 100 mmHg (cuando la saturación es prácticamente al 100%, lo que corresponde a 4 moléculas de O_2 por cada molécula de hemoglobina). Este fenómeno se describe como **cooperatividad positiva.**

P_{50}

Un punto importante en la curva de asociación de O_2-hemoglobina es la P_{50}. Por definición, la P_{50} es la **Po_2 a la cual la hemoglobina está saturada al 50%** (es decir, cuando 2 de los 4 grupos hemo están unidos a O_2). Un cambio en el valor de P_{50} se utiliza como un indicador de un cambio de la afinidad de la hemoglobina por el O_2. Un incremento de la P_{50} refleja una disminución de la afinidad y una disminución de la P_{50} refleja un incremento de la afinidad.

Carga y descarga de O_2

La forma sigmoidal de la curva de disociación de O_2-hemoglobina ayuda a explicar por qué el O_2 se *libera dentro* de la sangre capilar-pulmonar a partir del gas alveolar y se *descarga a partir* de los capilares pulmonares al interior de los tejidos (fig. 5-21). A los valores máximos de la Po_2 (es decir, en la sangre arterial sistémica), la afinidad de la hemoglobina por el O_2 es máxima; a los valores mínimos de la Po_2 (es decir, en la sangre venosa mezclada), la afinidad por el O_2 es mínima.

El aire alveolar, la sangre capilar pulmonar y la **sangre arterial sistémica** tienen una Po_2 de **100 mmHg.** En el gráfico, una Po_2 de 100 mmHg corresponde casi a una saturación del 100%, con todos los grupos hemo unidos a O_2 y la afinidad por el O_2, su máximo valor debido a la cooperatividad positiva. Por otro lado, la **sangre venosa mezclada** tiene una Po_2 de **40 mmHg** (porque el O_2 se ha difundido desde los capilares sistémicos hasta el interior de los tejidos). En el gráfico, una Po_2 de 40 mmHg corresponde a una saturación de aproximadamente el 75% y a una afinidad más baja de la hemoglobina por el O_2. Por tanto, la forma sigmoidea de la curva refleja los cambios en la afinidad de la hemoglobina por el O_2 y estos cambios en la afinidad facilitan la carga de O_2 en los pulmones (donde la Po_2 y la afinidad son máximas) y la descarga de O_2 en los tejidos (donde la Po_2 y la afinidad son más bajas).

- En los **pulmones,** la Pa_{O2} es 100 mmHg. La hemoglobina está **saturada casi al 100%** (todos los grupos hemo están unidos a O_2). Debido a la cooperatividad positiva, la **afinidad es máxima** y el O_2 está unido en forma más fuerte (la porción plana de la curva). La alta afinidad tiene sentido porque es importante tener el máximo de O_2 posible cargado dentro de la sangre arterial en los pulmones. Además, dado que el oxígeno está tan fuertemente unido a la hemoglobina en este intervalo, hay relativamente menos O_2 en forma disuelta para dar lugar a una presión parcial; al mantener la Po_2 de la sangre capilar pulmonar por debajo de la Po_2 del gas alveolar, la difusión de O_2 al interior del capilar se mantendrá. La porción plana de la curva se extiende desde 100 mmHg hasta 60 mmHg, lo que significa que los seres humanos pueden tolerar disminuciones

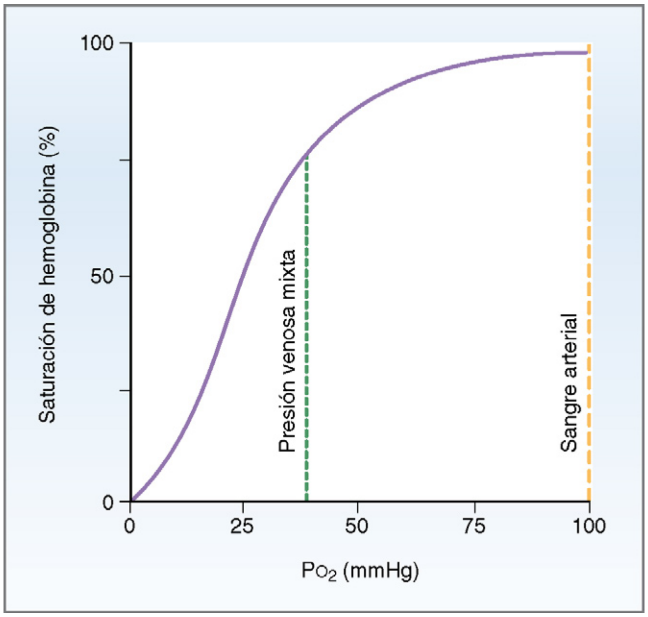


Figura 5-21 La saturación de hemoglobina como una función de la Po_2 en la sangre arterial sistémica y la sangre venosa mezclada.

importantes de la Po_2 alveolar hasta 60 mmHg (p. ej., causadas por disminución de la presión atmosférica) sin una afección importante de la cantidad de O_2 transportado por la hemoglobina.

- En los **tejidos,** la $P\bar{v}_{O_2}$ es de unos 40 mmHg, mucho más baja que en los pulmones. A una Po_2 de 40 mmHg, la hemoglobina está **saturada sólo al 75%** y la **afinidad por el O_2** está reducida. El O_2 no está unido tan fuertemente en esta parte de la curva, lo cual facilita la descarga de O_2 en los tejidos.

El gradiente de presión parcial para la difusión de oxígeno al interior de los tejidos se mantiene de dos formas: (1) los tejidos consumen oxígeno, por lo que mantienen su Po_2 baja, y (2) la menor afinidad por el oxígeno garantiza que el O_2 se liberará más fácilmente a partir de la hemoglobina; el O_2 no unido está libre en la sangre, crea una presión parcial y la Po_2 de la sangre se mantiene relativamente elevada. La Po_2 del tejido se mantiene relativamente baja, por lo que el gradiente de presión parcial que impulsa la difusión de O_2 desde la sangre a los tejidos se mantiene.

CAMBIOS EN LA CURVA DE DISOCIACIÓN DE O_2-HEMOGLOBINA

La curva de asociación de O_2-hemoglobina puede desplazarse a la derecha o a la izquierda, como se ilustra en la figura 5-22. Estos desplazamientos reflejan **cambios en la afinidad** de la hemoglobina por el O_2 y originan **cambios en la P_{50}.** Puede haber desplazamientos sin cambio en la capacidad de unión con el O_2, en cuyo caso la curva se mueve hacia la derecha o hacia la izquierda, pero la forma de la curva permanece sin cambios. O se puede producir un desplazamiento a la derecha o a la izquierda en el que la capacidad de unión con el O_2 de la hemoglobina también cambia y, en este caso, hay un cambio de la forma de la curva.

Desplazamientos a la derecha

Los desplazamientos de la curva de asociación O_2-hemoglobina hacia la derecha ocurren cuando existe una **disminución de la afinidad** de la hemoglobina por el O_2 (v. fig. 5-22A). Una disminución de la afinidad se refleja en un **aumento de la P_{50},** lo que significa que se consigue

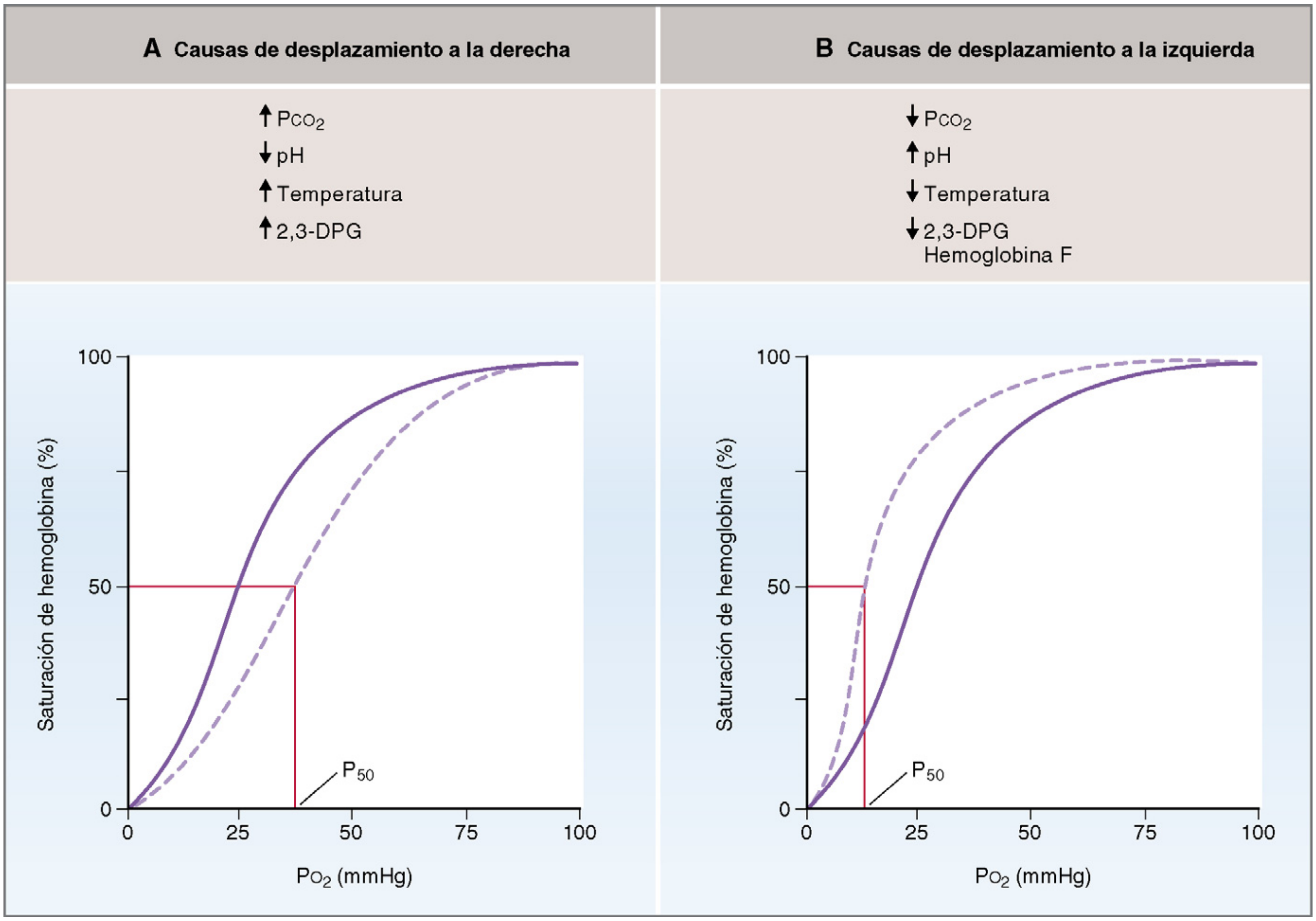


Figura 5-22 Desviaciones de la curva de disociación de O_2-hemoglobina. A, Los desplazamientos a la derecha se asocian con un incremento de la P_{50} y una disminución de la afinidad. **B,** Los desplazamientos a la izquierda se asocian con una disminución de la P_{50} y un aumento de la afinidad.

una saturación del 50% a un valor *mayor de lo normal* de Po_2. Cuando la afinidad está reducida, la **descarga de O_2** en los tejidos se ve favorecida. Fisiológicamente, los factores que causan una disminución en la afinidad y un desplazamiento a la derecha de la curva de asociación O_2-hemoglobina son comprensibles: en cada caso, resulta ventajoso para facilitar la descarga de O_2 a los tejidos.

- **Aumentos de la Pco_2 y disminuciones del pH.** Cuando la actividad metabólica de los tejidos aumenta, se incrementa la producción de CO_2; el aumento de la Pco_2 en el tejido causa un incremento de la concentración de H^+ y la disminución del pH. Conjuntamente, estos efectos disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el O_2, un desplazamiento de la curva de disociación O_2-hemoglobina a la derecha y un incremento de la P_{50}, todo lo cual facilita la descarga de oxígeno desde la hemoglobina a los tejidos. Este mecanismo ayuda a garantizar que la liberación de O_2 puede satisfacer la demanda de O_2 (p. ej., en el músculo esquelético en ejercicio). El efecto de la Pco_2 y del pH sobre la curva de disociación O_2-hemoglobina se denomina **efecto Bohr.**

- **Incrementos de la temperatura.** Los incrementos de la temperatura también causan un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación O_2-hemoglobina y un incremento de la P_{50}, facilitando la liberación de O_2 en los tejidos. Si se considera el ejemplo del ejercicio del músculo esquelético, este efecto también es lógico. Cuando se produce calor por el trabajo muscular, la curva de disociación O_2-hemoglobina se desplaza a la derecha, proporcionando más O_2 al tejido.

- **Incrementos en la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).** El 2,3-DPG es un producto biológico de la glucólisis en los hematíes. El 2,3-DPG se une a las cadenas β de la desoxihemoglobina y reduce su afinidad por el O_2. Esta disminución de la afinidad causa que la curva de disociación O_2-hemoglobina se desplace hacia la derecha y facilita la descarga de O_2 en los tejidos. La producción de 2,3-DPG aumenta en condiciones de hipoxia. Por ejemplo, vivir a una **altura elevada** causa hipoxemia, lo cual estimula la producción de 2,3-DPG en los hematíes. A su vez, las cifras elevadas de 2,3-DPG facilitan la liberación de O_2 a los tejidos como un mecanismo de adaptación.

Desplazamientos a la izquierda

Los desplazamientos de la curva de disociación O_2-hemoglobina a la izquierda ocurren cuando existe un **aumento de la afinidad** de la hemoglobina por el O_2 (v. fig. 5-22B). El incremento de la afinidad se refleja en la **disminución de la P_{50},** que significa que se producen al 50% de saturación a un valor de Po_2 *inferior a lo normal.* Cuando aumenta la afinidad, la **descarga de O_2** en los tejidos es más difícil (es decir, la unión del O_2 es más fuerte).

- **Disminuciones de la Pco_2 e incrementos del pH.** El efecto de las disminuciones de la Pco_2 y los incrementos en el pH vuelven a ser el efecto Bohr. Cuando existe una disminución en el metabolismo de los tejidos disminuyen la producción de CO_2 y la concentración de H^+ y hay un incremento del pH, que da lugar a un desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación O_2-hemoglobina. Por tanto, cuando la demanda de O_2 disminuye, el O_2 está unido más fuertemente a la hemoglobina y se descarga menos O_2 a los tejidos.

- **Disminuciones de la temperatura.** Causan el efecto opuesto a los incrementos de la temperatura: la curva se desplaza a la izquierda. Cuando el metabolismo tisular disminuye, se produce menos calor y se descarga menos O_2 en los tejidos.

- **Disminuciones de la concentración de 2,3-DPG.** Las disminuciones de la concentración de 2,3-DPG también reflejan la disminución del metabolismo tisular, causando un desplazamiento a la izquierda de la curva y la descarga de menos O_2 en los tejidos.

- **Hemoglobina F.** Como se ha descrito previamente, la hemoglobina F es la variante fetal de la hemoglobina. Las cadenas β de la hemoglobina adulta (hemoglobina A) son sustituidas por cadenas γ en la hemoglobina F. Esta modificación da lugar al aumento de la afinidad de la hemoglobina por el O_2, un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación O_2-hemoglobina y la disminución de la P_{50}.

  El mecanismo de desplazamiento a la izquierda se basa en la unión de **2,3-DPG,** que no se une tan ávidamente a las cadenas γ de la hemoglobina F como a las cadenas β de la hemoglobina A. Cuando hay menos 2,3-DPG unido, la afinidad por el oxígeno aumenta. Este aumento de la afinidad es beneficioso para el feto, cuya Pa_{O_2} es baja (unos 40 mmHg).

Monóxido de carbono

Todos los efectos de la curva de disociación O_2-hemoglobina expuestos hasta ahora son desplazamientos hacia la derecha o hacia la izquierda. El efecto del CO es diferente: **disminuye el O_2 unido a la hemoglobina** y además causa un **desplazamiento hacia la izquierda** de la curva de disociación O_2-hemoglobina (fig. 5-23).

El CO se une a la hemoglobina con una afinidad que es 250 veces la del O_2 y forma **carboxihemoglobina.** En otras palabras, cuando la presión parcial de CO es sólo 1/250 la del O_2, iguales cantidades de CO y O_2 se unirán a la hemoglobina. El O_2 no se puede unir a los grupos hemo que están unidos al CO, por lo que la presencia de CO disminuye el número de lugares de unión del O_2 disponibles en la hemoglobina. En el ejemplo que se muestra en la figura 5-23, la hemoglobina unida al O_2 está reducida al 50%, lo que significa que una mitad de los lugares de unión estarán unidos al CO y una mitad de los lugares de unión estarán disponibles para el O_2. Las implicaciones para el transporte de O_2 son evidentes. Este efecto sólo reducirá el contenido de O_2 de la sangre y la liberación de O_2 a los tejidos en un 50%.

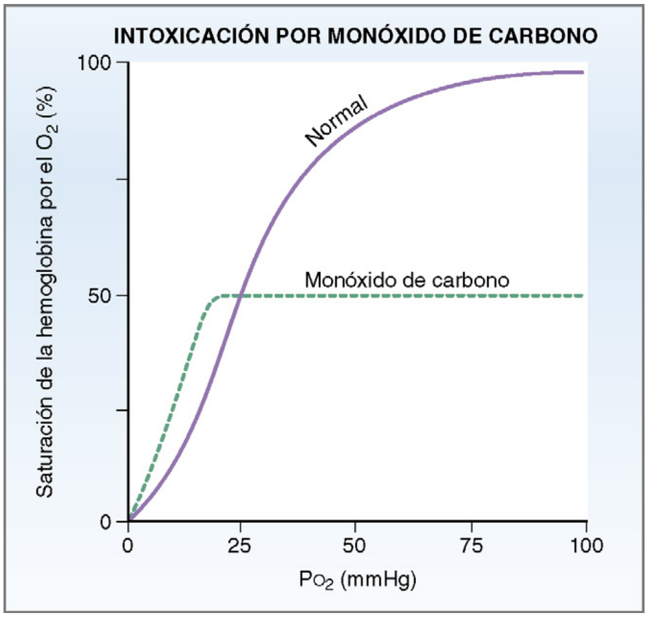


Figura 5-23 Efecto del monóxido de carbono sobre la curva de disociación de O_2-hemoglobina. El monóxido de carbono reduce el número de lugares disponibles para la unión del O_2 a la hemoglobina y provoca un desplazamiento de la curva de disociación de O_2-hemoglobina a la izquierda.

El CO también causa un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación O_2-hemoglobina: los grupos hemo no unidos a CO tienen un **aumento de la afinidad por el O_2.** Por tanto, la P_{50} está disminuida, lo que hace más difícil que el O_2 se descargue en los tejidos.

Conjuntamente, estos dos efectos del CO sobre la unión del O_2 a la hemoglobina son catastróficos para la liberación de O_2 a los tejidos. No sólo hay una disminución de la capacidad de unión del O_2 a la hemoglobina, sino que los lugares hemo restantes se unen al O_2 de forma más fuerte (cuadro 5-1).

Transporte de dióxido de carbono en la sangre

FORMAS DE CO_2 EN LA SANGRE

El CO_2 se transporta en sangre de tres formas: como CO_2 disuelto, como carbaminohemoglobina (CO_2 unido a hemoglobina) y como bicarbonato (HCO_3^-), que es una forma químicamente modificada de CO_2. Con diferencia, *el HCO_3^- es cuantitativamente la más importante* de estas tres formas.

CO_2 disuelto

Como en el caso del O_2, una porción del CO_2 en sangre está en forma disuelta. La concentración de CO_2 en solución está determinada por la **ley de Henry**, según la cual la concentración de CO_2 en la sangre es la presión parcial multiplicada por la solubilidad del CO_2. La solubilidad del CO_2 es 0,07 ml CO_2/100 ml de sangre/mmHg; de esta forma, la concentración de CO_2 disuelto en sangre arterial, calculada según la ley de Henry, es 2,8 ml CO_2/100 ml de sangre (40 mmHg × 0,07 ml de CO_2/100 ml de sangre/mmHg), que es aproximadamente el **5% del contenido total del CO_2 de la sangre.** (Hay que recordar que debido a la menor solubilidad del O_2 en comparación con el CO_2, el O_2 disuelto es sólo el 2% del contenido total de O_2 de la sangre.)

Carbaminohemoglobina

El CO_2 se une a los grupos amino terminales en las proteínas (p. ej., hemoglobina y proteínas plasmáticas como la albúmina). Cuando el CO_2 está unido a la hemoglobina, se denomina carboaminohemoglobina, que supone aproximadamente el **3% del CO_2 total.**

El CO_2 se une a la hemoglobina en un lugar diferente del lugar donde lo hace el O_2. Como se ha mencionado antes, la unión del CO_2 a la hemoglobina reduce su afinidad por el O_2 y causa un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación O_2-hemoglobina (efecto Bohr). A su vez, el O_2 unido a la hemoglobina cambia su afinidad por el CO_2, de forma que cuando hay menos O_2 unido, la afinidad de la hemoglobina por el CO_2 aumenta **(efecto Haldane).** Estos efectos mutuos del O_2 y el CO_2 sobre la unión de cada uno de ellos a la hemoglobina tienen sentido en los tejidos, porque el CO_2 se produce y se une a la hemoglobina, la afinidad de la hemoglobina por el O_2 está disminuida y libera O_2 a los tejidos más fácilmente; a su vez, la liberación de O_2 desde la hemoglobina aumenta su afinidad por el CO_2 que está siendo producido en los tejidos.

HCO_3^-

Casi todo el CO_2 transportado en sangre es una forma químicamente modificada (HCO_3^-) que supone más del **90% del CO_2 total.** Las reacciones que producen HCO_3^- a partir de CO_2 suponen la combinación de CO_2 y H_2O para formar el ácido débil H_2CO_3. Esta reacción está catalizada por la enzima **anhidrasa carbónica**, que está presente en la mayoría de las células. A su vez, el H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. Ambas reacciones son reversibles y la anhidrasa carbónica cataliza tanto la hidratación de CO_2 como la deshidratación de H_2CO_3. Por tanto:

$$\underset{\textit{Anhidrasa carbónica}}{CO_2 + H_2O \leftrightharpoons H_2CO_3} \leftrightharpoons H^+ + HCO_3^-$$

En los **tejidos,** el CO_2 generado a partir del metabolismo aerobio se añade a la sangre capilar sistémica convertido en HCO_3^- por las reacciones descritas antes y es transportado hasta los pulmones. En los pulmones, el HCO_3^- se vuelve a convertir en CO_2 y es espirado. La figura 5-24 muestra las etapas que se suceden en los capilares sistémicos. Los números en círculos que se muestran en la figura corresponden a las siguientes etapas:

1. En los tejidos, el **CO_2** se produce a partir del metabolismo aerobio. Después el CO_2 se difunde por las

CUADRO 5-1 Fisiología clínica: intoxicación por monóxido de carbono

DESCRIPCIÓN DEL CASO. En una fría mañana de febrero en Boston, un hombre de 55 años decide calentar su coche en el garaje. Mientras tanto, se espera en un taller contiguo al garaje. Unos 30 min más tarde, su mujer le encuentra inquieto en su banco de trabajo, confundido y respirando rápidamente. Se le lleva a un servicio de urgencias cercano y se le administra O_2 al 100% para respirar. Se obtienen los siguientes valores en sangre arterial:

Pa_{O_2}, 660 mmHg
Pa_{CO_2}, 36 mmHg
pH, 7,43
% de saturación de O_2 de hemoglobina, 60%

EXPLICACIÓN DEL CASO. El hombre ha inhalado el humo de la combustión de su automóvil y presenta una intoxicación aguda por monóxido de carbono (CO). Los valores en sangre arterial obtenidos se pueden explicar por los efectos de la unión del CO con la hemoglobina.

El CO se une con avidez con la hemoglobina, con una afinidad que es 250 veces superior a la de la unión del O_2 con la hemoglobina. Por tanto, los grupos hemo que normalmente están unidos con el O_2 ahora están unidos con el CO. La determinación del porcentaje de saturación de la hemoglobina con el O_2 es el 60%, ya que el 40% de los lugares de unión deben estar ocupados por el CO. La O_2-hemoglobina es la principal forma de transporte del O_2 a los tejidos, por lo que el primer efecto perjudicial de la intoxicación por CO es la disminución de la capacidad de transporte de O_2 de la sangre. El segundo efecto perjudicial de la intoxicación por CO es un desplazamiento de la curva de disociación de O_2-hemoglobina hacia la izquierda, lo cual reduce la P_{50} y aumenta la afinidad de la hemoglobina por el escaso O_2 que está unido. Como consecuencia de ello, es más difícil descargar el O_2 en los tejidos. Conjuntamente, estos dos efectos de la intoxicación por CO pueden causar la muerte por la liberación insuficiente de O_2 en tejidos importantes, como el cerebro.

TRATAMIENTO. El tratamiento de este paciente consiste en hacerle respirar O_2 al 100%, intentando desplazar rápidamente la mayor cantidad posible de CO de la hemoglobina.

Observe el valor notablemente elevado de Pa_{O_2} de 660 mmHg. *¿Es plausible este valor?* Asumiendo que no existe un defecto de $\dot{V}/\dot{Q}$, la Pa_{O_2} debería ser igual a la PA_{O_2}, ya que existe equilibrio entre la sangre capilar pulmonar y el gas alveolar. Por tanto, una pregunta mejor es *¿Por qué la PA_{O_2} es 660 mmHg?* El valor esperado de la PA_{O_2} se puede calcular a partir de la ecuación del gas alveolar, si se conocen los valores de P_{O_2} y PA_{CO_2} del aire inspirado, y el cociente respiratorio. La PI_{O_2} se puede calcular a partir de la presión barométrica (corregida por el vapor de agua) y el porcentaje de O_2 en el aire inspirado (100%). La PA_{CO_2} es igual a la Pa_{CO_2}, que es proporcionada. Se asume que el cociente respiratorio es 0,8. De esta forma,

$$\begin{aligned} PI_{O_2} &= (P_{atm} - P_{H_2O}) \times F_{O_2} \\ &= (760\ \text{mmHg} - 47\ \text{mmHg}) \times 1{,}0 \\ &= 713\ \text{mmHg} \\ PA_{O_2} &= PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{R} \\ &= 713\ \text{mmHg} - \frac{36\ \text{mmHg}}{0{,}8} \\ &= 668\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

De nuevo, asumiendo que la sangre arterial sistémica tiene el mismo valor de P_{O_2} que el gas alveolar, y que las relaciones $\dot{V}/\dot{Q}$ son normales, el valor *determinado* de Pa_{O_2} de 660 mmHg es consistente con el valor *esperado* de PA_{O_2} de 668 mmHg, calculado con la ecuación de gas alveolar. Esta Pa_{O_2} extremadamente elevada contribuye poco a liberar O_2 a los tejidos, ya que la solubilidad del O_2 en la sangre es muy baja (0,003 ml de O_2/100 ml de sangre/mmHg). Por tanto, con una Pa_{O_2} de 660 mmHg, el contenido de O_2 disuelto es sólo de 1,98 ml de O_2/100 ml de sangre.

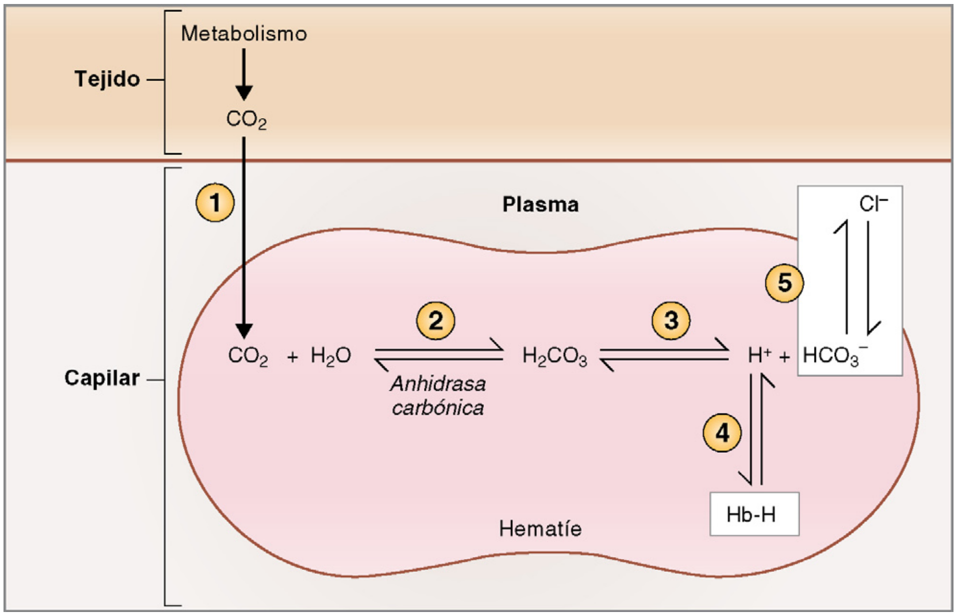


Figura 5-24 Transporte de monóxido de carbono (CO_2) en la sangre. El CO_2 y el H_2O se convierten en H^+ y HCO_3^- dentro de los hematíes. El H^+ es tamponado por la hemoglobina (Hb-H) dentro de los hematíes. El HCO_3^- se intercambia por Cl^- y se transporta en el plasma. Las cifras con un círculo corresponden a las etapas numeradas que se detallan en el texto.

membranas celulares a través de la pared capilar, al interior de los hematíes. El transporte de CO_2 a través de cada una de estas membranas tiene lugar por difusión simple, impulsado por el gradiente de presión parcial del CO_2.

2. La **anhidrasa carbónica** se encuentra en altas concentraciones en los hematíes. Cataliza la hidratación del CO_2 para formar **H_2CO_3**. En los hematíes, las reacciones se desplazan hacia la derecha porque el CO_2 es aportado por el tejido.

3. En los hematíes, el H_2CO_3 se disocia en **H^+** y **HCO_3^-**. El H^+ permanece en los hematíes, donde será tamponado por la desoxihemoglobina, y el HCO_3^- es transportado al interior del plasma intercambiándose por Cl^- (cloruro).

4. Si el H^+ producido por estas reacciones permanece libre en solución, acidificará los hematíes y la sangre venosa. Por tanto, el H^+ debe ser tamponado de forma que el pH de los hematíes (y de la sangre) se mantenga dentro del intervalo fisiológico. El **H^+ es tamponado** en los hematíes por la desoxihemoglobina y es transportado en la sangre venosa en esta forma. Resulta interesante que la **desoxihemoglobina** sea mejor tampón para el H^+ que la oxihemoglobina. En el momento en que la sangre alcanza el extremo venoso de los capilares, la hemoglobina se encuentra de forma conveniente en su forma desoxigenada (es decir, ha liberado su O_2 a los tejidos).

   Existe una relación recíproca útil entre el tamponamiento de H^+ por la desoxihemoglobina y el efecto Bohr. El efecto Bohr afirma que el aumento de la concentración de H^+ desplaza la curva de disociación O_2-hemoglobina hacia la derecha, por lo que la hemoglobina descargará O_2 más fácilmente a los tejidos; de esta forma, el H^+ generado a partir del CO_2 tisular hace que la hemoglobina libere O_2 más fácilmente a los tejidos. A su vez, la desoxigenación de la hemoglobina hace que sea un mejor tampón para el H^+.

5. El HCO_3^- producido por estas reacciones se intercambia por Cl^- a través de la membrana del hematíe (para mantener el equilibrio de cargas) y el HCO_3^- es transportado hasta los pulmones en el plasma por la sangre venosa. El **intercambio entre Cl^- y HCO_3^-** (o desplazamiento de Cl^-) se consigue por una proteína de intercambio aniónico denominada **proteína de tres bandas** (denominada así debido a su prominencia en el perfil electroforético de la sangre).

Todas las reacciones previamente descritas se producen a la inversa en los **pulmones** (no se muestra en la fig. 5-24). El H^+ es liberado desde los lugares de tamponamiento en la desoxihemoglobina, el HCO_3^- entra al interior de los hematíes intercambiándose por Cl^-, el H^+ y el HCO_3^- se combinan para formar H_2CO_3 y el H_2CO_3 se disocia en CO_2 y H_2O. El CO_2 y la H_2O regenerados son espirados por los pulmones.

Relaciones ventilación/perfusión

FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

Relaciones del flujo sanguíneo pulmonar, la presión y la resistencia

El flujo sanguíneo pulmonar es el gasto cardíaco del corazón derecho, que es igual al gasto cardíaco del corazón izquierdo. La diferencia es el resultado de una pequeña cantidad de sangre venosa coronaria que drena directamente al interior del ventrículo izquierdo a través de la vena de Tebesio (en lugar de ir a los pulmones a través de la arteria pulmonar).

El flujo sanguíneo pulmonar es directamente proporcional al gradiente de presión entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda e inversamente proporcional a la resistencia de la vasculatura pulmonar ($Q = \Delta P/R$). Sin embargo, cuando se compara con la circulación sistémica, la circulación pulmonar se caracteriza por presiones y resistencias *mucho más bajas,* aunque el flujo sanguíneo es el mismo. El motivo por el que el flujo sanguíneo pulmonar puede ser igual al flujo sanguíneo sistémico es que las presiones de las resistencias pulmonares son proporcionalmente más bajas que las presiones de las resistencias sistémicas (v. cap. 4, Table 4-1tabla 4-1).

Regulación del flujo sanguíneo pulmonar

Como en otros lechos vasculares, el flujo sanguíneo pulmonar está regulado principalmente por cambios en la resistencia de las arteriolas. Estos cambios en la resistencia se consiguen mediante cambios en el tono del músculo liso arteriolar. En la circulación pulmonar, estos cambios están mediados por sustancias vasoactivas locales, especialmente el O_2.

- **Vasoconstricción hipóxica.** Con diferencia, el principal factor que regula el flujo sanguíneo pulmonar es la presión parcial de O_2 en el gas alveolar, $\mathbf{P_{A_{O_2}}}$. La disminución de la $P_{A_{O_2}}$ produce vasoconstricción pulmonar, es decir, vasoconstricción hipóxica. Inicialmente, este efecto puede parecer contradictorio, porque en varios lechos vasculares la disminución de la P_{O_2} causa el efecto exactamente opuesto, es decir, la vasodilatación (para aumentar la liberación de O_2 al tejido). Sin embargo, en los pulmones, la *vasoconstricción* hipóxica es un mecanismo adaptativo que reduce el flujo sanguíneo pulmonar de áreas mal ventiladas donde el flujo sanguíneo pulmonar se «malgastaría». Por tanto, el flujo sanguíneo pulmonar *se aleja* directamente de las regiones mal ventiladas del pulmón, donde el intercambio de gases sería inadecuado, y *se dirige hacia* las regiones del pulmón bien ventiladas, donde el intercambio de gases será mejor.

  En determinados tipos de enfermedad pulmonar, la vasoconstricción hipóxica sirve como un factor protector porque, dentro de unos límites, la sangre se puede redirigir a los alvéolos que están bien oxigenados sin cambiar la resistencia vascular pulmonar global. Sin embargo, el mecanismo compensador fracasa si la enfermedad pulmonar está extendida (p. ej., neumonía multilobar); si las áreas con alvéolos bien ventilados son insuficientes, aparecerá hipoxia.

El **mecanismo de la vasoconstricción hipóxica** supone una acción *directa de la* P_{O_2} *alveolar* sobre el músculo liso vascular de las arteriolas pulmonares. Esta acción se puede entender si se recuerda la proximidad de los alvéolos a la microcirculación pulmonar. Las arteriolas y sus lechos capilares son densos alrededor de los alvéolos. El O_2 es altamente liposoluble, y por tanto, es bastante permeable a través de las membranas celulares. Cuando la $P_{A_{O_2}}$ es normal (a 100 mmHg) el O_2 se difunde desde los alvéolos dentro de las células musculares lisas arteriolares cercanas, manteniendo las arteriolas relativamente relajadas y dilatadas. Si la $P_{A_{O_2}}$ se reduce a valores de entre 100 mmHg y 70 mmHg, el tono vascular está mínimamente afectado. Sin embargo, si la $P_{A_{O_2}}$ se encuentra por debajo de 70 mmHg, las células musculares lisas vasculares perciben esta hipoxia, presentan vasoconstricción y reducen el flujo sanguíneo pulmonar en esta región. El mecanismo por el cual la hipoxia alveolar causa contracción del músculo liso vascular cercano no se conoce con precisión. Se considera que la hipoxia causa despolarización de las células musculares lisas vasculares; la despolarización abre los canales de Ca^{2+} activados por voltaje, dando lugar a la entrada de calcio en el interior de la célula y a contracción.

También hay indicios de una relación entre la vasoconstricción hipóxica y la síntesis de **óxido nítrico (NO)** en las células endoteliales de la vasculatura pulmonar. Hay que recordar que el NO es un factor relajante derivado del endotelio que se sintetiza a partir de L-arginina por la acción del óxido nítrico sintetasa. El NO activa después la guanilil ciclasa, lo que da lugar a la producción de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) y relajación del músculo liso vascular. La inhibición de la óxido nítrico sintetasa aumenta la vasoconstricción hipóxica y el NO inhalado reduce o compensa, la vasoconstricción hipóxica.

Como se ha comentado antes, la vasoconstricción hipóxica puede funcionar localmente para redirigir el flujo sanguíneo hacia regiones bien ventiladas del pulmón. También puede operar globalmente en un pulmón entero, en cuyo caso la vasoconstricción hará aumentar la resistencia vascular pulmonar. Por ejemplo, a una **altitud elevada** o en personas que respiran una mezcla con O_2 bajo, la $P_{A_{O_2}}$ está reducida en todos los pulmones, no sólo en una región. La $P_{A_{O_2}}$ baja origina la vasoconstricción general de las arteriolas pulmonares y el incremento de la resistencia vascular pulmonar. En respuesta al incremento de la resistencia, aumenta la presión arterial pulmonar. En la hipoxia crónica, el aumento de la presión arterial pulmonar causa hipertrofia del ventrículo derecho, que debe bombear contra una poscarga aumentada.

La **circulación fetal** es un ejemplo de vasoconstricción hipóxica global. El feto no respira, por lo que su $P_{A_{O_2}}$ es mucho más baja que la de la madre, causando vasoconstricción en los pulmones fetales. Esta vasoconstricción incrementa la resistencia vascular pulmonar y, por tanto, disminuye el flujo sanguíneo pulmonar hasta aproximadamente un 15% del gasto cardíaco. Al nacer, la primera respiración del recién nacido incrementa la $P_{A_{O_2}}$ hasta 100 mmHg, la vasoconstricción hipóxica se reduce, la resistencia vascular pulmonar disminuye y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta y finalmente iguala el gasto cardíaco del lado izquierdo del corazón (como en el adulto).

- **Otras sustancias vasoactivas.** Además del O_2, hay diversas sustancias que alteran la resistencia vascular pulmonar. El **tromboxano A_2,** un producto del metabolismo del ácido araquidónico (a través de la vía de la ciclooxigenasa) presente en macrófagos, leucocitos y células endoteliales, se produce como respuesta a determinados tipos de lesión pulmonar. El tromboxano A_2 es un vaso constrictor local poderoso tanto de arteriolas como de venas. La **prostaciclina (prostaglandina I_2)** también es un producto del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa y un potente vasodilatador local. Lo producen las células endoteliales pulmonares. Los **leucotrienos** son otro producto del metabolismo del ácido araquidónico (a través de la vía de la lipooxigenasa) y causan constricción *de la vía aérea.*

Distribución del flujo sanguíneo pulmonar

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar en el interior del pulmón es irregular y puede explicarse por los efectos de la **gravedad**. En posición de decúbito supino, el flujo sanguíneo es prácticamente uniforme, ya que todo el pulmón está al mismo nivel gravitacional. Sin embargo, en bipedestación los efectos gravitacionales no son uniformes y el flujo sanguíneo es menor en el vértice del pulmón (zona 1) y es máximo en la base del pulmón (zona 3). Los efectos gravitacionales aumentan la presión hidrostática arterial pulmonar más en la base de los pulmones que en el vértice.

En la figura 5-25 se ilustra el patrón de flujo sanguíneo en las tres zonas de los pulmones en posición de bipedestación. Las presiones responsables del impulso del flujo sanguíneo en cada zona también se muestran en la figura. Para la siguiente exposición, hay que recordar que las presiones en la vasculatura pulmonar son mucho más bajas que en la vasculatura sistémica.

- **Zona 1.** Como resultado del efecto gravitacional, la presión arterial (PA) en el vértice del pulmón puede ser más baja que la presión alveolar (PA), que es aproximadamente igual a la presión atmosférica. Si la PA es mayor que la PA, los capilares pulmonares estarán comprimidos por la mayor presión alveolar fuera de ellos. Esta compresión hará que los capilares se cierren, reduciendo el flujo sanguíneo regional. Normalmente, en la zona 1 la presión arterial es *exactamente la suficiente* para evitar este cierre y la zona 1 está perfundida, aunque con una tasa de flujo baja.

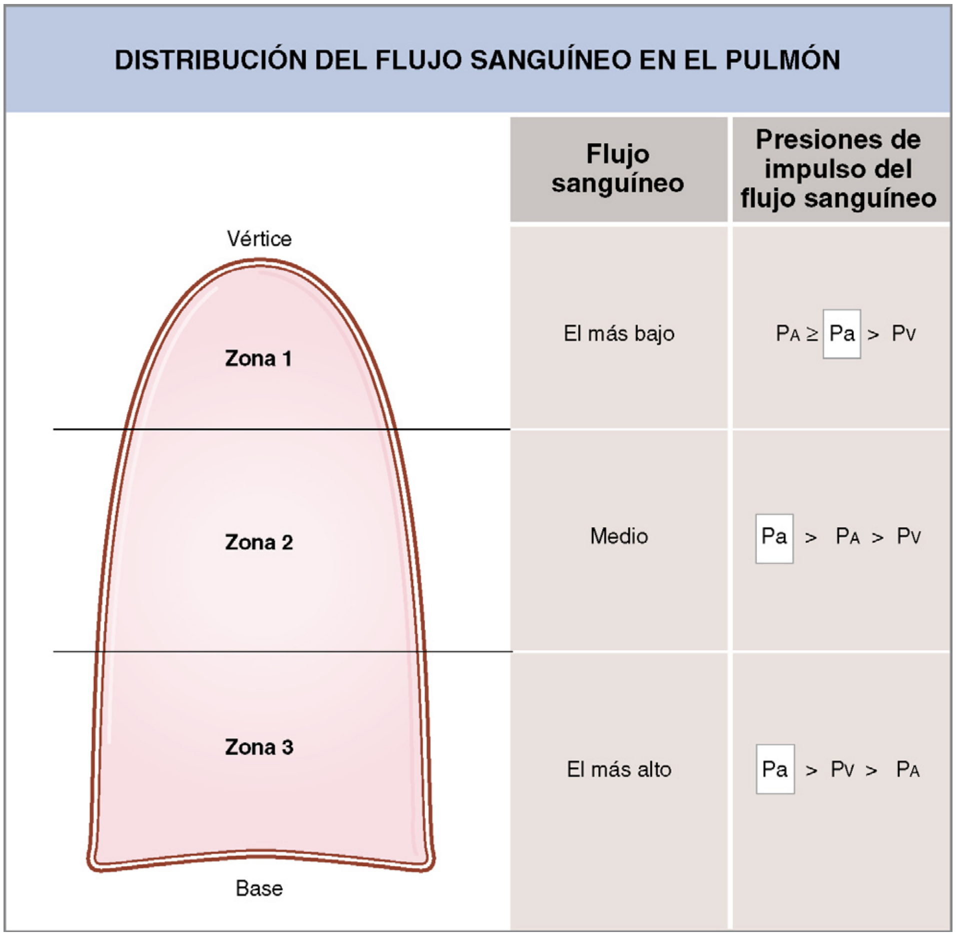


Figura 5-25 Variación del flujo sanguíneo (perfusión) en las tres zonas del pulmón. PA, presión alveolar; Pa, presión arterial; Pv, presión venosa.

Sin embargo, si la presión arterial está reducida (p. ej., debido a una **hemorragia**) o si la presión alveolar está aumentada (p. ej., por una **respiración con presión positiva**), entonces la PA será mayor que la PA y los vasos sanguíneos estarán comprimidos y se cerrarán. En estas condiciones, la zona 1 estará ventilada pero no perfundida. Puede no existir intercambio gaseoso si no existe perfusión y la zona 1 se convertirá en parte del espacio muerto fisiológico.

- **Zona 2.** Debido al efecto gravitacional sobre la presión hidrostática, la PA es mayor en la zona 2 que en la zona 1 y es mayor que la PA. Sin embargo, la presión alveolar todavía es mayor que la presión venosa (PV) pulmonar. Aunque la compresión de los capilares no presenta un problema en la zona 2, el flujo sanguíneo está impulsado por la diferencia entre la presión arterial y la presión alveolar, no por la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa (como sucede en los lechos vasculares sistémicos).
- **Zona 3.** En la zona 3, el patrón es más familiar. El efecto gravitacional ha aumentado las presiones arterial y venosa y ambas son ahora superiores a la presión alveolar. El flujo sanguíneo en la zona 3 está impulsado por la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa, al igual que en otros lechos vasculares. En la zona 3, está abierto el máximo número de capilares y el flujo sanguíneo es máximo.

Cortocircuitos

Un cortocircuito consiste en una parte del gasto cardíaco o del flujo sanguíneo que se desvía o se reconduce. Por ejemplo, normalmente una pequeña fracción del flujo sanguíneo principal no pasa por los alvéolos (p. ej., flujo sanguíneo bronquial), lo que se denomina cortocircuito fisiológico. También pueden darse varias situaciones anormales cuando hay cortocircuitos de sangre entre el corazón derecho y el izquierdo a través de defectos septales y entre estos defectos, los cortocircuitos izquierda-derecha son los más frecuentes.

- **Cortocircuito fisiológico.** Aproximadamente el 2% del gasto cardíaco normalmente no pasa por los alvéolos (hay un cortocircuito derecha-izquierda fisiológico). Parte del cortocircuito fisiológico es el flujo sanguíneo bronquial, que se utiliza para las funciones metabólicas de los bronquios. El otro componente del cortocircuito es la pequeña cantidad de flujo sanguíneo coronario que drena directamente al interior del ventrículo izquierdo a través de las venas de Tebesio. Siempre existen pequeños cortocircuitos fisiológicos y la Pa_{O_2} por lo general será ligeramente inferior que la PA_{O_2}.

- **Cortocircuitos derecha-izquierda.** Un cortocircuito de sangre desde el corazón derecho hasta el corazón izquierdo puede tener lugar cuando la pared que separa los ventrículos derecho e izquierdo tiene un defecto. Hasta el 50 % del gasto cardíaco puede pasar desde el ventrículo derecho directamente hasta el ventrículo izquierdo y nunca es bombeado a los pulmones para su arterialización. En un cortocircuito derecha-izquierda ***siempre* existe hipoxemia** porque una parte significativa del gasto cardíaco no llega a los pulmones para su oxigenación. La parte del gasto cardíaco que llega a los pulmones para la oxigenación queda «diluida» por la sangre del cortocircuito que tiene un bajo contenido en O_2 (fig. 5-26).

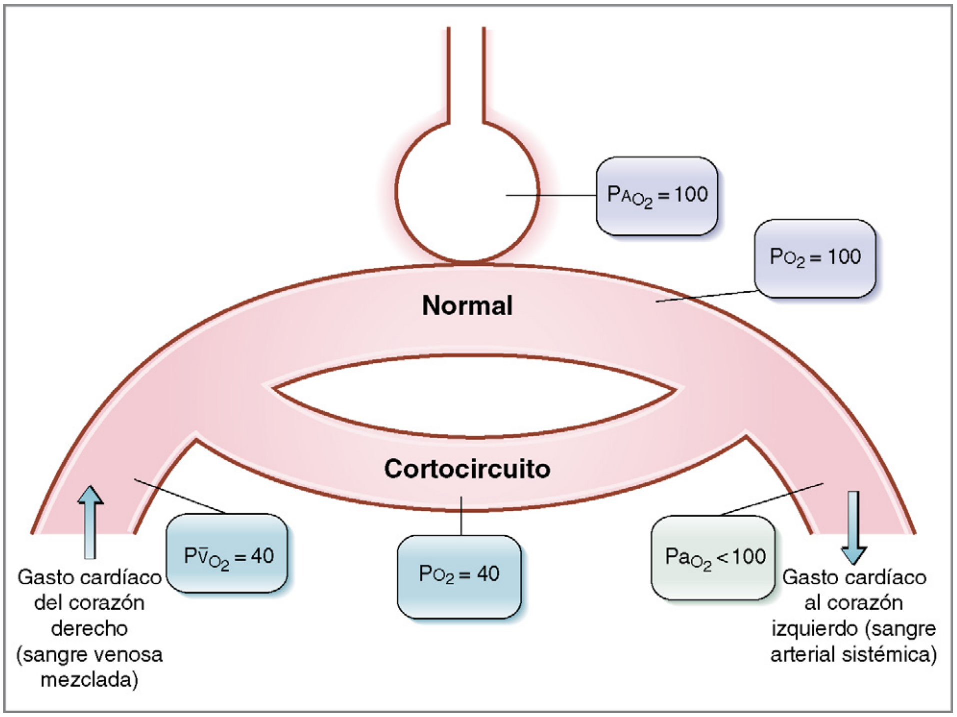
  Una característica que define la hipoxia causada por un cortocircuito derecha-izquierda es que *no se puede corregir haciendo que la persona respire un gas con alta concentración en* O_2 (p. ej., O_2 al 100 %) porque la sangre del cortocircuito nunca va a los pulmones para ser oxigenada. La sangre del cortocircuito seguirá diluyendo la sangre que ha sido oxigenada con normalidad y la P_{O_2} alveolar, no importa cuán elevada sea, no puede compensar este efecto dilucional. (Además, la saturación de la hemoglobina es prácticamente al 100 % en este intervalo, por lo que respirar O_2 al 100 % añade principalmente O_2 disuelto a la sangre capilar-pulmonar y añade poco al contenido total de O_2 de la sangre.) Sin embargo, hacer que una persona con un cortocircuito derecha-izquierda respire O_2 al 100 % es una herramienta diagnóstica útil; la magnitud del cortocircuito se puede estimar a partir del grado de dilución de la sangre oxigenada.

  Generalmente, un cortocircuito derecha-izquierda no causa un aumento apreciable de la Pa_{O_2} (aunque puede parecer que lo causaría debido al alto contenido de CO_2 en la sangre del cortocircuito). La Pa_{CO_2} cambia sólo mínimamente porque los quimiorreceptores centrales son muy sensibles a los cambios de la Pa_{CO_2}. Por tanto, un pequeño incremento en la Pa_{CO_2} ocasiona un incremento en la frecuencia de ventilación y el CO_2 extra se espira. Los quimiorreceptores de O_2 no son tan sensibles como los de CO_2 y no se activan hasta que la Pa_{O_2} disminuye por debajo de 60 mmHg.

- **Cortocircuitos izquierda-derecha.** Los cortocircuitos izquierda-derecha son más frecuentes y ***no* causan hipoxemia.** Entre las causas de cortocircuitos izquierda-derecha se encuentran **la persistencia de conducto arterioso y las lesiones traumáticas.** Si la sangre es cortocircuitada desde el lado izquierdo hasta el lado derecho del corazón, el flujo sanguíneo pulmonar (gasto cardíaco del corazón derecho) se hace mayor que el flujo sanguíneo sistémico (gasto cardíaco del corazón izquierdo). Así, la sangre oxigenada que acaba de volver de los pulmones se añade directamente al ventrículo derecho sin haber liberado el O_2 a los tejidos sistémicos. El lado derecho del corazón normalmente recibe sangre venosa mezclada, por lo que la P_{O_2} en la sangre del lado derecho del corazón estará elevada.

RELACIONES VENTILACIÓN/PERFUSIÓN

La relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) es la relación entre la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) y el flujo sanguíneo



$P_{A_{O_2}} = 100$
$P_{O_2} = 100$
Normal
Cortocircuito
$P_{\bar{V}_{O_2}} = 40$
$P_{O_2} = 40$
$Pa_{O_2} < 100$
Gasto cardíaco del corazón derecho (sangre venosa mezclada)
Gasto cardíaco al corazón izquierdo (sangre arterial sistémica)

Figura 5-26 Cortocircuito derecha-izquierda.

pulmonar ($\dot{Q}$). Equiparar la ventilación con la perfusión tiene una importancia esencial para el intercambio gaseoso ideal: es inútil que los alvéolos estén ventilados si no están perfundidos, o que los alvéolos estén perfundidos si no están ventilados.

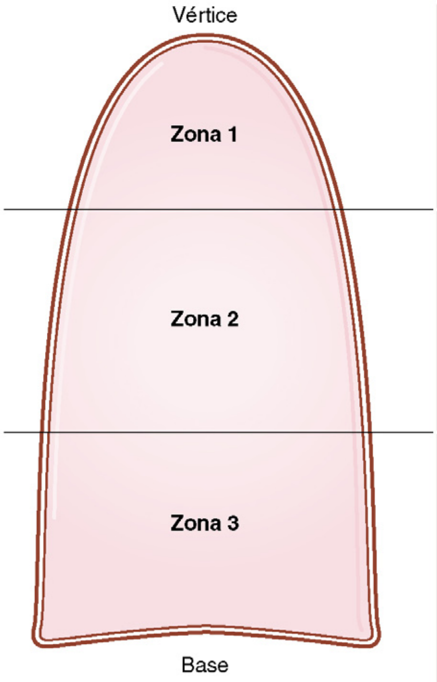
Valor normal de $\dot{V}/\dot{Q}$

El **valor normal** de $\dot{V}/\dot{Q}$ es **0,8.** Este valor significa que la ventilación alveolar (l/min) es el 80% del valor del flujo sanguíneo pulmonar (l/min). El término «normal» significa que si la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y el gasto cardíaco son normales, entonces la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ será 0,8. Por otro lado, si la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es normal, la Pa_{O_2} tendrá su valor normal de 100 mmHg y la Pa_{CO_2} tendrá su valor normal de 40 mmHg. Si la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ cambia debido a una alteración de la ventilación alveolar o a una alteración del flujo sanguíneo pulmonar (o ambas cosas), entonces el intercambio gaseoso será inferior a lo ideal y los valores de la Pa_{O_2} y de la Pa_{CO_2} cambiarán.

Distribución de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ en el pulmón

El valor de 0,8 de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es un *promedio* de todo el pulmón. De hecho, en las tres zonas del pulmón, la **relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es diferente,** de la misma forma que el flujo sanguíneo también es diferente. Estas variaciones en la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ tienen consecuencias para la Pa_{O_2} y para la Pa_{CO_2} en la sangre que abandona estas zonas, como se muestra en la figura 5-27. Ya se ha mencionado que las variaciones regionales del flujo sanguíneo pulmonar están causadas por efectos gravitacionales. La zona 1 tiene el flujo sanguíneo más bajo y la zona 3, el más alto. La ventilación alveolar también varía en el mismo sentido entre las zonas del pulmón. La ventilación es más baja en la zona 1 y más alta en la zona 3, de nuevo debido a efectos gravitacionales sobre el pulmón en la posición de bipedestación. Para visualizar cómo la gravedad origina diferencias en la ventilación regional, hay que imaginar el pulmón como si fuera un acordeón que está colgado verticalmente. Entre las respiraciones (es decir, con una CRF), el peso del acordeón (pulmón) expulsa el aire fuera de los fuelles en la base y la mayor parte de la CRF llena los fuelles en el vértice. Cuando se realiza la siguiente respiración, la mayor parte del espacio *potencial* que se debe ventilar se encuentra en la base del pulmón, mientras que el vértice ya se encuentra lleno. Sin embargo, *las variaciones regionales en la ventilación no son tan grandes como las variaciones regionales en el flujo sanguíneo.* Por

DISTRIBUCIÓN DE $\dot{V}/\dot{Q}$ EN EL PULMÓN



	Flujo sanguíneo ($\dot{Q}$)	Ventilación alveolar ($\dot{V}$)	$\frac{\dot{V}}{\dot{Q}}$	Pa_{O_2}	Pa_{CO_2}
Zona 1	El más bajo	Más baja	El más alto (3,0)	La más alta (130 mmHg)	Más baja (28 mmHg)
Zona 2	–	–	–	–	–
Zona 3	El más alto	Más alta	El más bajo (0,6)	La más baja (89 mmHg)	Más alta (42 mmHg)

Figura 5-27 Variación de la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) en las tres zonas del pulmón. También se muestran los efectos de las diferencias regionales en la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ sobre la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2}.

tanto, la **relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es máxima en la zona 1** y **mínima en la zona 3**, de forma que el valor promedio para todo el pulmón es de 0,8.

Estas diferencias regionales en la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ dan lugar a diferencias regionales en la Pa_{O_2} y en la Pa_{CO_2}. El diagrama O_2-CO_2 derivado de la ecuación de gas alveolar (v. fig. 5-5) se repite en la figura 5-28. Se puede observar que las diferencias regionales en la Pa_{O_2} son *mucho mayores* que las diferencias regionales en la Pa_{CO_2}. En la zona 1, donde la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es máxima, la Pa_{O_2} es máxima y la Pa_{CO_2} es mínima. En la zona 3, donde la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es mínima, la Pa_{O_2} es mínima y la Pa_{CO_2}, máxima. Estas diferencias regionales existen en los pulmones sanos y la sangre que abandona los pulmones a través de la vena pulmonar (que representa la suma de la sangre de todas las zonas) tiene una Pa_{O_2} promedio de 100 mmHg y una Pa_{CO_2} promedio de 40 mmHg.

DEFECTOS DE VENTILACIÓN/PERFUSIÓN

Como se ha comentado antes, normalmente existe un ajuste entre ventilación y perfusión: los alvéolos ventilados están cerca de capilares perfundidos y su alineamiento resulta ideal para el intercambio gaseoso. Aunque existen variaciones regionales en la relación $\dot{V}/\dot{Q}$, el valor promedio para el pulmón es de aproximadamente 0,8.

Un desajuste de la ventilación y la perfusión denominado **desajuste de** $\dot{V}/\dot{Q}$ o **defecto de** $\dot{V}/\dot{Q}$ da lugar a un intercambio gaseoso anormal. Un defecto en la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ puede estar causado por la ventilación de regiones pulmonares que no están perfundidas (espacio muerto), por la perfusión de regiones pulmonares que no están ventiladas (cortocircuito) y por cualquier posibilidad entre estas dos situaciones (figs. 5-29 y 5-30). En algunas enfermedades pulmonares, se muestra todo el rango de posibles defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$.

- **Espacio muerto ($\dot{V}/\dot{Q} = \infty$).** El espacio muerto es la ventilación de regiones pulmonares que no están perfundidas. Esta ventilación se malgasta, está «muerta». No es posible el intercambio gaseoso en el espacio muerto, porque no existe un flujo sanguíneo que reciba O_2 a partir del gas alveolar o que añada CO_2 al gas alveolar. El espacio muerto se demuestra mediante el **embolismo pulmonar,** en el que el flujo sanguíneo de una porción del pulmón (o incluso del pulmón entero) está ocluido. En las regiones de espacio muerto, no hay intercambio gaseoso, por lo que el gas alveolar tiene la misma composición que el aire humidificado inspirado: la PA_{O_2} es 150 mmHg y la PA_{CO_2} es 0.
- **Relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta.** Las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta tienen una ventilación elevada en relación con la perfusión, generalmente debido a que el flujo sanguíneo está reducido. Al contrario que el espacio muerto, que *no* tiene perfusión, las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta tienen *algo* de flujo sanguíneo. La ventilación es elevada en relación con la perfusión, por lo que la sangre capilar pulmonar procedente de estas regiones tiene una P_{O_2} elevada y una a P_{CO_2} baja.
- **Relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja.** Las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja tienen una ventilación baja en relación a la perfusión, generalmente debido a que la ventilación está disminuida. Al contrario que el cortocircuito, que *no* tiene ventilación, las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja tienen *algo* de ventilación. La ventilación es baja con respecto a la perfusión, por lo que la sangre capilar

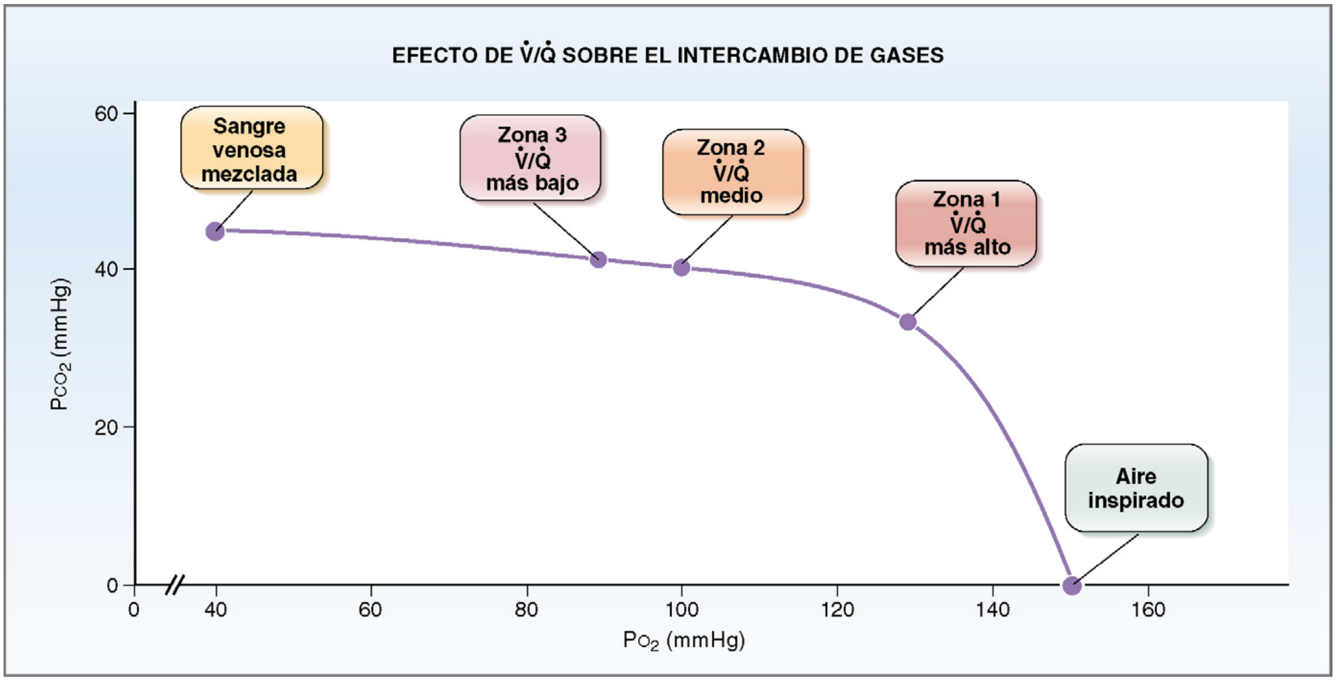


Figura 5-28 Efecto de las diferencias regionales en la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) sobre la P_{CO_2} y la P_{O_2}. Las diferencias regionales en la P_{O_2} son mucho mayores que las diferencias regionales en la P_{CO_2}.

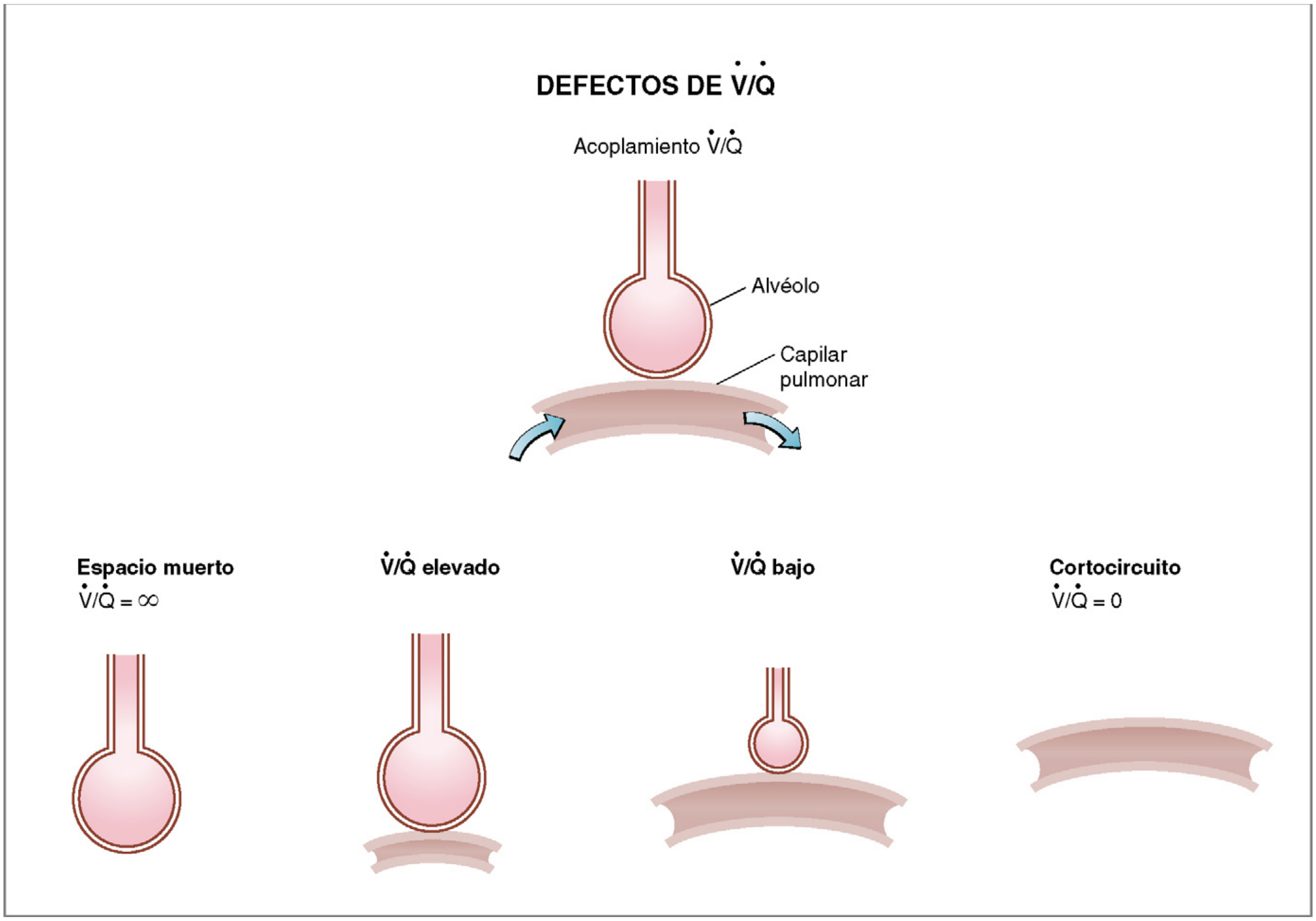

DEFECTOS DE $\dot{V}/\dot{Q}$
Acoplamiento $\dot{V}/\dot{Q}$
Alvéolo
Capilar pulmonar
Espacio muerto
$\dot{V}/\dot{Q} = \infty$
$\dot{V}/\dot{Q}$ elevado
$\dot{V}/\dot{Q}$ bajo
Cortocircuito
$\dot{V}/\dot{Q} = 0$

Figura 5-29 Defectos de la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$). Espacio muerto, relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta, relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja y cortocircuito.

pulmonar procedente de estas regiones tiene una P_{O_2} baja y una P_{CO_2} alta.

- **Cortocircuito ($\dot{V}/\dot{Q} = 0$).** El cortocircuito derecha-izquierda es la perfusión de regiones pulmonares que no están ventiladas. No es posible el intercambio gaseoso en las regiones con cortocircuito, porque no existe ventilación que libere O_2 a la sangre o que se lleve el CO_2 de la sangre. El cortocircuito se demuestra mediante la **obstrucción de la vía aérea** y **las comunicaciones cardíacas derecha-izquierda**. No puede haber intercambio gaseoso en un cortocircuito, por lo que la sangre capilar pulmonar procedente de estas regiones tiene la misma composición que la sangre venosa mezclada: la Pa_{O_2} es 40 mmHg y la Pa_{CO_2}, 46 mmHg.

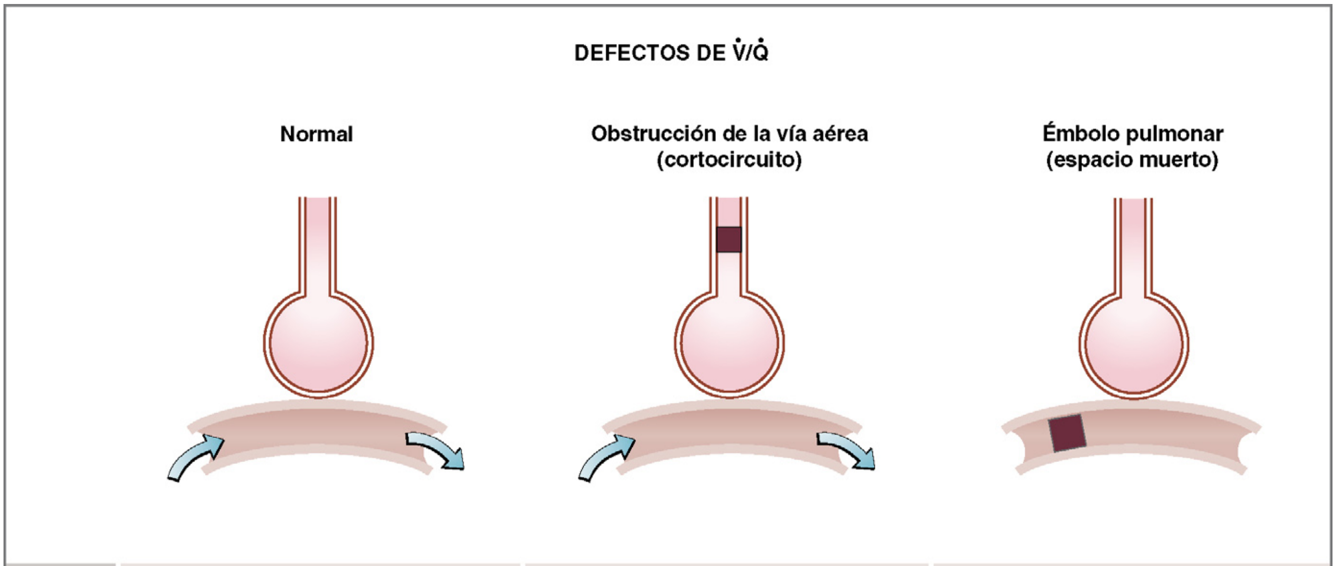
Control de la respiración

El volumen de aire inspirado y espirado por unidad de tiempo está muy controlado, tanto respecto a la frecuencia de las respiraciones como al volumen corriente. La respiración está regulada de forma que los pulmones pueden mantener la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2} dentro del intervalo normal, incluso en condiciones que varían enormemente, como el ejercicio físico.

La respiración está controlada por centros situados en el tronco cerebral. Este sistema de control consta de cuatro partes: (1) quimiorreceptores de O_2 y de CO_2; (2) mecanorreceptores en los pulmones y en las articulaciones; (3) centros de control de la respiración en el tronco encefálico (bulbo raquídeo y protuberancia), y (4) músculos respiratorios, cuya actividad es dirigida por los centros del tronco encefálico (fig. 5-31). También se puede ejercer un control voluntario a partir de órdenes procedentes de la corteza cerebral (p. ej., aguantar la respiración o la hiperventilación voluntaria), que pueden anular temporalmente al tronco encefálico.

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN POR PARTE DEL TRONCO ENCEFÁLICO

La respiración es un proceso involuntario controlado por el bulbo raquídeo y la protuberancia del tronco encefálico. La frecuencia de la respiración normal involuntaria está controlada por tres grupos de neuronas o **centros del tronco encefálico:** el centro respiratorio medular, el centro apnéusico y el centro neumotáxico.


DEFECTOS DE $\dot{V}/\dot{Q}$
Normal
Obstrucción de la vía aérea (cortocircuito)
Émbolo pulmonar (espacio muerto)

$\dot{V}/\dot{Q}$	0,8	0	∞
P_{AO_2}	100	–	150
P_{ACO_2}	40	–	0
Pa_{O_2}	100	40	–
Pa_{CO_2}	40	46	–

Figura 5-30 **Efecto de los defectos de la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) sobre el intercambio de gases en los pulmones.** En caso de obstrucción de la vía aérea, la composición de la sangre arterial sistémica se aproxima a la de la sangre venosa mezclada. En el caso de embolia pulmonar, la composición del aire alveolar se aproxima a la del aire inspirado.

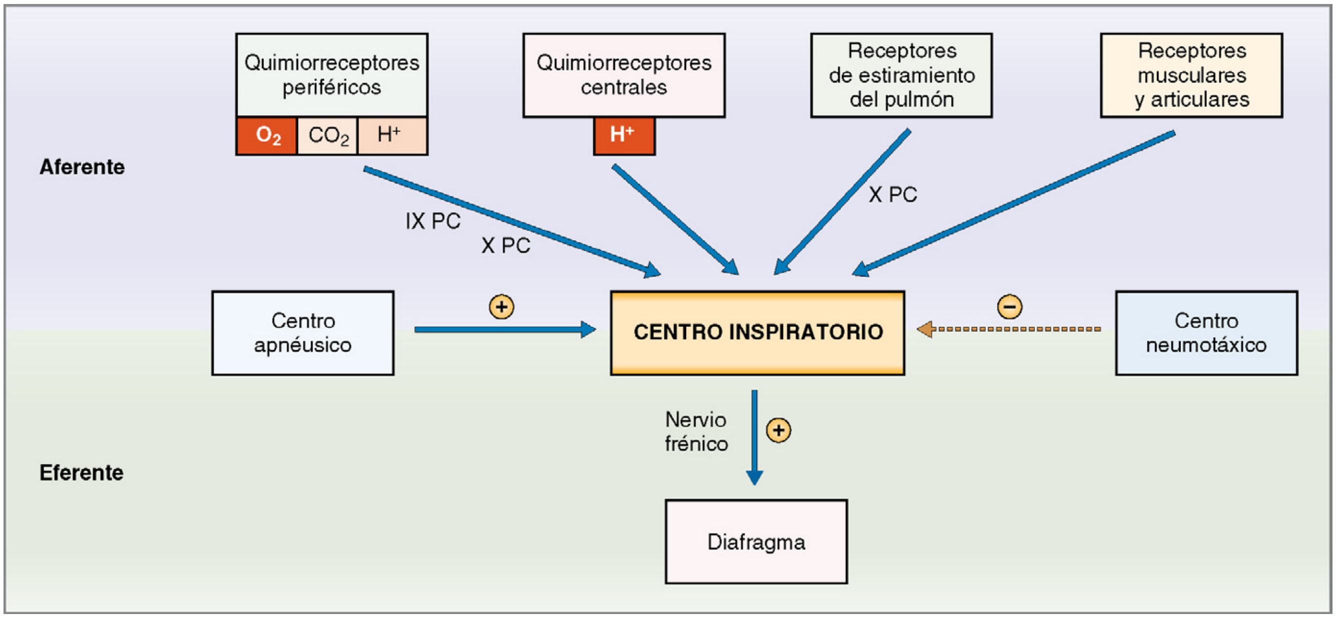

Quimiorreceptores periféricos
O_2
CO_2
H^+
Quimiorreceptores centrales
H^+
Receptores de estiramiento del pulmón
Receptores musculares y articulares
Aferente
IX PC
X PC
X PC
Centro apnéusico
+
CENTRO INSPIRATORIO
−
Centro neumotáxico
Nervio frénico
+
Eferente
Diafragma

Figura 5-31 **Control de la respiración por el tronco encefálico.** La información aferente (sensorial) alcanza el centro inspiratorio bulbar a través de quimiorreceptores y mecanorreceptores periféricos y centrales. La información eferente (motora) es enviada a partir del centro inspiratorio al nervio frénico, que inerva el diafragma. PC, par craneal.

Centro respiratorio bulbar

El centro respiratorio bulbar se encuentra en la formación reticular y está compuesto por dos grupos de neuronas que se diferencian por su localización: el **centro inspiratorio** (grupo respiratorio dorsal) y el **centro espiratorio** (grupo respiratorio ventral).

- **Centro inspiratorio.** Se encuentra en el grupo respiratorio **dorsal** de neuronas y controla el **ritmo básico** de la respiración mediante el establecimiento de la frecuencia inspiratoria. Este grupo de neuronas recibe información sensorial procedente de quimiorreceptores periféricos a través del nervio glosofaríngeo (IX par craneal) y del nervio vago (X par craneal) y de los mecanorreceptores del pulmón a través del nervio vago. El centro inspiratorio envía la respuesta motora al diafragma a través del **nervio frénico.** El patrón de actividad en el nervio frénico consiste en un período de quiescencia, seguido de una ráfaga de potenciales de acción cuya frecuencia aumenta durante unos segundos y después vuelven a la quiescencia. La actividad en el diafragma sigue este mismo patrón: quiescencia, potenciales de acción que aumentan hasta una frecuencia máxima (dando lugar a la contracción del diafragma) y quiescencia. La inspiración puede acortarse por la inhibición del centro respiratorio a través del centro neumotáxico (v. más adelante).
- **Centro espiratorio.** Se encuentra en las neuronas respiratorias **ventrales** (no se muestra en la fig. 5-31) y es responsable principalmente de la espiración, que normalmente es un proceso pasivo, por lo que estas neuronas están inactivas durante la respiración tranquila. Sin embargo, este centro se activa durante el ejercicio (cuando la espiración se vuelve activa).

Centro apnéusico

La apneusis es un patrón de respiración anormal con **inspiraciones espasmódicas prolongadas,** seguidas de un breve movimiento espiratorio. La estimulación del centro apnéustico en la **protuberancia inferior** da lugar a este patrón de respiración en sujetos experimentales. La estimulación de estas neuronas aparentemente excita el centro inspiratorio en el bulbo, prolongando la duración de los potenciales de acción en el nervio frénico y, por tanto la contracción del diafragma.

Centro neumotáxico

El centro neumotáxico **inactiva la inspiración,** reduciendo la ráfaga de potenciales de acción en el nervio frénico. El centro neumotáxico se encuentra en la **parte superior de la protuberancia** y limita la magnitud del volumen corriente y de manera secundaria, regula la frecuencia respiratoria. En ausencia de este centro, persiste un ritmo de respiración normal.

CORTEZA CEREBRAL

Las órdenes procedentes de la corteza cerebral pueden anular temporalmente a los centros automáticos del tronco encefálico. Por ejemplo, una persona puede **hiperventilar** de forma voluntaria (es decir, aumentar la frecuencia y el volumen respiratorios). La consecuencia de la hiperventilación es una disminución de la Pa_{CO_2}, que hace que el pH arterial aumente. Sin embargo, la hiperventilación es autolimitada puesto que la disminución de la Pa_{CO_2} provocará inconsciencia y la persona volverá a un patrón de respiración normal. Aunque es más difícil, una persona puede **hipoventilar** de forma voluntaria (es decir, contener la respiración). La hipoventilación causa la disminución de la Pa_{O_2} y el incremento de la Pa_{CO_2}, siendo ambos efectos fuertes estímulos para la ventilación. Un período de hiperventilación previo puede prolongar el tiempo de apnea.

QUIMIORRECEPTORES

El tronco encefálico controla la respiración procesando la información sensorial (aferente) y enviando información motora (eferente) al diafragma. De la información sensorial que llega al tronco encefálico, la más importante es la que se refiere a la **Pa_{O_2}**, la **Pa_{CO_2}** y al **pH arterial.**

Quimiorreceptores centrales

Los quimiorreceptores centrales están en el tronco encefálico y son los más importantes para el control de la respiración minuto a minuto. Se encuentran en la superficie ~~ventral~~ Dorsal del bulbo, cerca del punto de salida de los nervios glosofaríngeo (IX par craneal) y vago (X par craneal) y sólo a corta distancia del centro inspiratorio bulbar. Por tanto, los quimiorreceptores centrales están *directamente comunicados* con el centro inspiratorio.

Los quimiorreceptores del tronco encefálico son extraordinariamente sensibles a los **cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo (LCR)**, de forma que si el pH del LCR baja, se origina un aumento de la frecuencia respiratoria (hiperventilación) y si el pH del LCR aumenta, disminuye la frecuencia respiratoria (hipoventilación).

Los quimiorreceptores bulbares responden directamente a los cambios en el pH del LCR y, de forma indirecta, a los cambios en la Pco_2 arterial (fig. 5-32). Los números sobre un círculo de la figura corresponden a las siguientes etapas:

1. En la sangre, el CO_2 se combina de forma reversible con H_2O para formar H^+ y HCO_3^- a través de reacciones ya conocidas. La barrera hematoencefálica es relativamente *impermeable* al H^+ y al HCO_3^-, por lo que estos iones quedan atrapados en el compartimento vascular y no entran en el cerebro. Sin embargo, el CO_2 es bastante *permeable* a través de la barrera hematoencefálica y entra en el líquido extracelular del cerebro.

2. El CO_2 también es permeable a través de la barrera del cerebro-LCR y entra en el LCR.

3. En el LCR, el CO_2 se convierte en H^+ y HCO_3^-. De esta forma, los incrementos en la Pco_2 arterial dan lugar a aumentos en la Pco_2 del LCR, lo que hace aumentar la concentración de H^+ en el LCR (disminución del pH).

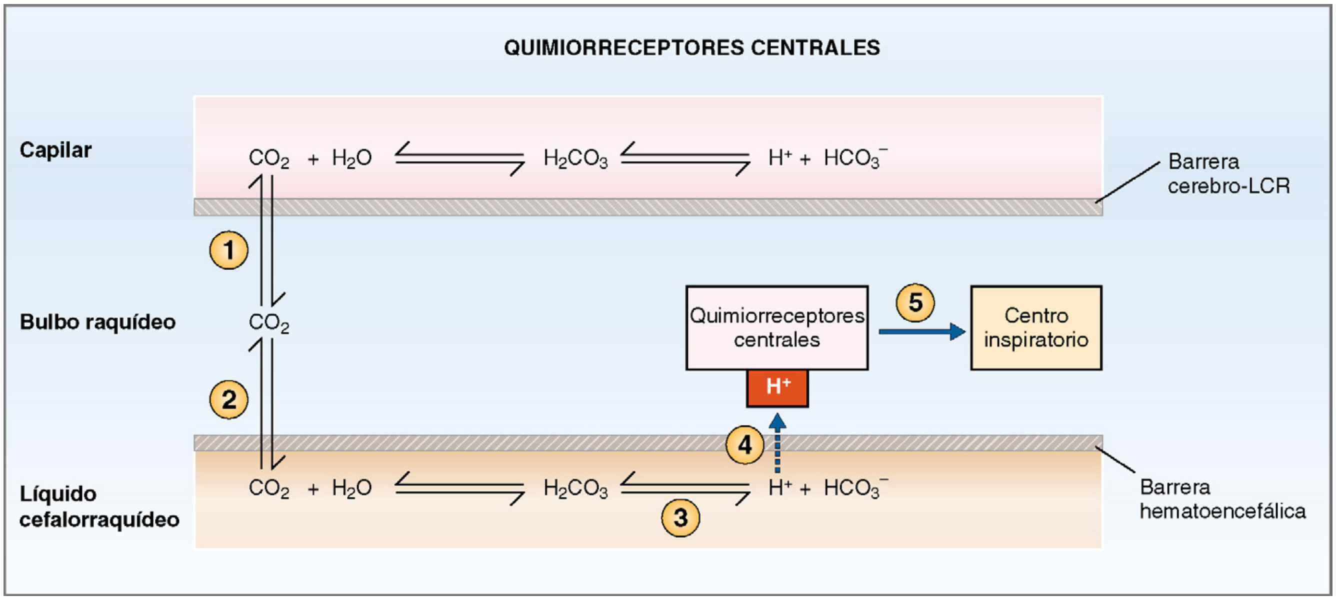


Figura 5-32 **Respuesta de los quimiorreceptores centrales al pH.** Las cifras con un círculo corresponden a las etapas numeradas que se detallan en el texto.

4. y 5. Los quimiorreceptores centrales están muy cerca del LCR y detectan la disminución del pH. Una disminución del pH indica al centro inspiratorio que debe aumentar la frecuencia respiratoria (hiperventilación).

En resumen, el objetivo de los quimiorreceptores centrales es mantener la Pco_2 arterial dentro del intervalo normal, si es posible. Por tanto, los aumentos de la Pco_2 arterial dan lugar a incrementos de la Pco_2 en el cerebro y en el LCR, lo que reduce el pH del LCR. Una disminución del pH del LCR es detectada por los quimiorreceptores centrales de H^+, que indican al centro inspiratorio que debe aumentar la frecuencia respiratoria. Entonces se espirará más CO_2 y la Pco_2 arterial disminuirá hasta un valor normal.

Quimiorreceptores periféricos

Existen quimiorreceptores periféricos de **O_2, CO_2 y H^+** en los cuerpos carotídeos localizados en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en los cuerpos aórticos por encima y por debajo del arco aórtico (v. fig. 5-31). La información acerca de la Po_2, la Pco_2 y el pH arteriales se envía al centro inspiratorio bulbar a través de los IX y X pares craneales, que ponen en marcha un cambio adecuado de la frecuencia respiratoria.

Los quimiorreceptores periféricos detectan cada uno de los siguientes cambios de la composición de la sangre arterial, que causan un aumento en **la frecuencia respiratoria:**

- **Disminuciones de la Po_2 arterial.** La responsabilidad más importante de los quimiorreceptores periféricos consiste en detectar los cambios en la Po_2 arterial. Sin embargo, de forma sorprendente, los quimiorreceptores periféricos son relativamente insensibles a los cambios de la Po_2. Responden cuando la Po_2 disminuye por debajo de 60 mmHg. De esta forma, si la Po_2 arterial está entre 100 mmHg y 60 mmHg, la frecuencia respiratoria es prácticamente constante. Sin embargo, si la Po_2 arterial es **inferior a 60 mmHg,** la frecuencia respiratoria aumenta de forma brusca y lineal. En este intervalo de Po_2, los quimiorreceptores son extraordinariamente sensibles al O_2; de hecho, responden tan rápidamente que la frecuencia de disparo de las neuronas sensoriales puede cambiar durante un único ciclo respiratorio.
- **Incrementos de la Pco_2 arterial.** Los quimiorreceptores periféricos también detectan incrementos de la Pco_2, pero el efecto es menos importante que su respuesta a las disminuciones de la Po_2. La detección de cambios en la Pco_2 por los quimiorreceptores periféricos también es menos importante que la detección de los cambios en la Pco_2 por los quimiorreceptores centrales.
- **Disminuciones del pH arterial.** Las disminuciones del pH arterial causan un aumento de la ventilación mediado por quimiorreceptores periféricos de H^+. Este efecto es independiente de los cambios en la Pco_2 arterial y está mediado *sólo* por quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos (no por los situados en los cuerpos aórticos). Por tanto, en la acidosis metabólica (en la que existe una disminución del pH arterial) los quimiorreceptores periféricos son estimulados directamente para incrementar la frecuencia de ventilación (la compensación respiratoria de la acidosis metabólica; v. cap. 7).

OTROS RECEPTORES

Además de los quimiorreceptores, hay otros tipos de receptores que intervienen en el control de la respiración, y comprenden los receptores de estiramiento pulmonar, los receptores articulares musculares, los receptores irritantes y los receptores yuxtacapilares (J).

- **Receptores de estiramiento pulmonar.** Los mecanorreceptores se encuentran en el músculo liso de las vías aéreas. Cuando son estimulados por la distensión de los pulmones y las vías aéreas, inician una disminución refleja de la frecuencia respiratoria al prolongar el tiempo espiratorio **(reflejo de Hering-Breuer).**
- **Receptores articulares y musculares.** Los mecanorreceptores de las articulaciones y los músculos detectan el movimiento de las extremidades e indican al centro respiratorio que debe incrementar la frecuencia respiratoria. Esta información es importante en la respuesta ventilatoria precoz (anticipatoria) al ejercicio.
- **Receptores irritantes.** Los receptores irritantes de productos químicos y partículas nocivas están entre las células epiteliales que recubren las vías aéreas. La información de estos receptores viaja hacia el bulbo a través del X par craneal y origina la constricción refleja del músculo liso bronquial y el incremento de la frecuencia respiratoria.
- **Receptores J.** Los receptores yuxtacapilares (J) se encuentran en las paredes alveolares y, por tanto, *cerca de los capilares*. La ingurgitación de los capilares pulmonares con sangre y los incrementos en el volumen del líquido intersticial pueden activar estos receptores y hacer que aumente la frecuencia respiratoria. Por ejemplo, en la **insuficiencia cardíaca izquierda,** la sangre «retrocede» hacia la circulación pulmonar y los receptores J provocan un cambio en el patrón respiratorio,dando lugar a una respiración superficial rápida y disnea (dificultad para respirar).

Funciones integradoras

Como en el sistema cardiovascular, las funciones coordinadas del sistema respiratorio se aprecian mejor mediante un ejemplo. Dos de ellos ilustran muchos de los principios presentados en este capítulo: la respuesta al ejercicio y la adaptación a la altitud elevada. Un tercero, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se expone en el cuadro 5-2.

RESPUESTAS AL EJERCICIO

La respuesta del sistema respiratorio al ejercicio es extraordinaria. Cuando aumenta la demanda de O_2 del organismo, éste se obtiene mediante el aumento de la frecuencia respiratoria. Se trata de una excelente correspondencia entre el consumo de O_2, la producción de CO_2 y la frecuencia ventilatoria.

Por ejemplo, cuando un atleta entrenado está haciendo ejercicio, su consumo de O_2 puede aumentar desde su valor en reposo de 250 hasta 4.000 ml/min y su frecuencia de ventilación, desde 7,5 hasta 120 l/min. Tanto el consumo de O_2 como la frecuencia de ventilación aumentan más de 15 veces los valores en reposo. Una pregunta interesante es: *¿qué factores garantizan que la frecuencia de ventilación se correlacionará con la necesidad de O_2?* En este momento, no se dispone de una respuesta completamente satisfactoria a esta pregunta. Las respuestas del sistema respiratorio del ejercicio se resumen en la tabla 5-3 y en la figura 5-33.

P_{O_2} y P_{CO_2} arteriales

Sorprendentemente, los **valores medios de la P_{O_2} y la P_{CO_2} arteriales no cambian durante el ejercicio**. Un aumento de la frecuencia de ventilación y de la eficiencia del intercambio gaseoso garantizan que no disminuya la P_{O_2} arterial ni aumente la P_{CO_2} arterial. (Sin embargo, el pH arterial puede disminuir durante el ejercicio extremo porque el músculo en ejercicio produce ácido láctico.) Hay que recordar que los quimiorreceptores periféricos y centrales responden respectivamente a cambios en la Pa_{O_2} y en la Pa_{CO_2} y, por tanto, es un misterio cómo se puede alterar la frecuencia de ventilación de forma tan precisa para satisfacer el aumento de la demanda cuando estos parámetros parecen permanecer constantes. Una hipótesis sostiene que, aunque los valores medios de la P_{O_2} y la P_{CO_2} arteriales no cambian, sus valores oscilan durante el ciclo respiratorio. A través de los quimiorreceptores, estos cambios oscilatorios pueden dar lugar a estos ajustes inmediatos en la ventilación, de forma que finalmente los valores medios en sangre arterial permanecen constantes.

P_{CO_2} venosa

La P_{CO_2} de la sangre venosa mezclada *debe* aumentar durante el ejercicio porque el músculo esquelético está añadiendo más CO_2 de lo habitual a la sangre venosa. Sin embargo, la P_{CO_2} arterial media no aumenta, por lo que la frecuencia de ventilación debe aumentar lo suficiente para eliminar del organismo este exceso de CO_2 (es decir, el CO_2 «extra» se espira a través de los pulmones y nunca alcanza la sangre arterial sistémica).

Receptores musculares y articulares

Los receptores musculares y articulares envían información al centro inspiratorio medular y participan en la respuesta coordinada al ejercicio. Estos receptores se activan precozmente durante el ejercicio y el centro inspiratorio recibe la orden de aumentar la frecuencia ventilatoria.

Gasto cardíaco y flujo sanguíneo pulmonar

El gasto cardíaco aumenta durante el ejercicio para satisfacer la demanda de O_2 de los tejidos, como se explica en el capítulo 4. El flujo sanguíneo pulmonar es el gasto cardíaco del corazón derecho, por lo que **el flujo sanguíneo pulmonar aumenta.** Hay una disminución de la resistencia pulmonar asociada con la perfusión de más lechos capilares pulmonares, lo que también mejora el intercambio gaseoso. Como resultado, el flujo sanguíneo

CUADRO 5-2 Fisiología clínica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Un hombre de 65 años de edad ha estado fumando 2 paquetes de cigarrillos diarios durante más de 40 años. Tiene una larga historia de producción de esputo por la mañana, tos y dificultad respiratoria progresiva con el ejercicio (disnea). Durante la última década, cada otoño y cada invierno ha presentado episodios de bronquitis con disnea y sibilancias, que han empeorado progresivamente a lo largo de los años. Cuando ingresa en el hospital, presenta dificultad respiratoria y está cianótico. Su tórax tiene forma de tonel. Su frecuencia respiratoria es de 25 respiraciones/min y su volumen corriente es de 400 ml. Su capacidad vital es el 80 % del valor normal para un hombre de su edad y su envergadura, y el VEMS$_1$ es el 60 % del normal. Se obtienen los siguientes valores en sangre arterial (los valores normales se muestran entre paréntesis):

pH, 7,47 (normal, 7,4)
Pa_{O_2}, 60 mmHg (normal 100 mmHg)
Pa_{CO_2}, 30 mmHg (normal 40 mmHg)
Saturación de hemoglobina, 90 %
Concentración de hemoglobina, 14 g/l (normal, 15 g/l)

EXPLICACIÓN DEL CASO. La historia de consumo de tabaco y de bronquitis de este hombre sugiere una enfermedad pulmonar grave. Entre los valores en sangre arterial, el más destacadamente anormal es la Pa_{O_2} de 60 mmHg. La concentración de hemoglobina (14 g/l) es normal y el porcentaje de saturación de hemoglobina del 90 % está en el intervalo esperado para una Pa_{O2} de 60 mmHg (v. fig. 5-20).

El valor bajo de la Pa_{O_2} de 60 mmHg se puede explicar en términos de un defecto del intercambio gaseoso en los pulmones. Este defecto se entiende mejor al comparar la Pa_{O_2} (determinada como 60 mmHg) con la PA_{O_2} (calculada con la ecuación del gas alveolar). Si los dos valores son iguales, entonces el intercambio de gases es normal y no hay un defecto. Si la Pa_{O_2} es menor que la PA_{O_2} (es decir, existe una diferencia A – a), entonces hay un defecto de $\dot{V}/\dot{Q}$, con cantidades insuficientes de O_2 añadido a la sangre capilar pulmonar.

La ecuación del gas alveolar se puede utilizar para calcular la PA_{O_2}, si la PI_{O_2}, la PA_{CO_2} y el cociente respiratorio son conocidos. La PI_{O2} se calcula a partir de la presión barométrica (corregida por la presión del vapor de agua) y el porcentaje de O_2 en el aire inspirado (21 %). La PA_{CO2} es igual a la Pa_{CO_2}, que se proporciona. Se asume que el cociente respiratorio es 0,8. Por tanto,

$$\begin{aligned} PI_{O_2} &= (P_{atm} - P_{H_2O}) \times F_{O_2} \\ &= (760\ \text{mmHg} - 47\ \text{mmHg}) \times 0{,}21 \\ &= 150\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} PA_{O_2} &= PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{R} \\ &= 150\ \text{mmHg} - \frac{30\ \text{mmHg}}{0{,}8} \\ &= 113\ \text{mmHg} \end{aligned}$$

La Pa_{O_2} determinada (60 mmHg) es mucho menor que la PA_{O_2} calculada (113 mmHg), por lo que debe existir un desajuste entre la ventilación y la perfusión. Una parte de la sangre está perfundiendo a alvéolos que no están ventilados, provocando de esta forma dilución de la sangre oxigenada y reducción de la P_{O_2} arterial.

La Pa_{CO_2} del hombre es inferior a lo normal porque está hiperventilando y expulsando más CO_2 del que su cuerpo está produciendo. Está hiperventilando porque está hipoxémico. Su Pa_{O_2} es lo suficientemente baja para estimular a los quimiorreceptores periféricos, que estimulan al centro inspiratorio medular para incrementar la frecuencia de ventilación. Su pH arterial es ligeramente alcalino porque su hiperventilación ha producido una alcalosis respiratoria leve.

El VEMS$_1$ del hombre está reducido más que su capacidad vital; por tanto, el cociente VEMS$_1$/CVF está disminuido, lo que puede indicar una enfermedad pulmonar obstructiva en la que la resistencia de la vía aérea es mayor. Su tórax con forma de barril es un mecanismo compensador del aumento de la resistencia de la vía aérea. Los volúmenes pulmonares elevados ejercen una tracción positiva sobre las vías aéreas y disminuyen la resistencia de las mismas; al respirar con un volumen pulmonar más elevado, puede compensar parcialmente el aumento de la resistencia de la vía aérea debido a su enfermedad.

TRATAMIENTO. Se aconseja al hombre que deje de fumar inmediatamente. Se le administra un antibiótico para tratar la infección que se sospecha y una forma inhalada de salbutamol (un agonista β_2) para dilatar sus vías aéreas.

pulmonar se distribuye de forma más regular por los pulmones y la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ se hace más «regular», haciendo que **disminuya el espacio muerto fisiológico.**

Curva de disociación de O_2-hemoglobina

Durante el ejercicio, la curva de disociación O_2-hemoglobina **se desplaza hacia la derecha** (v. fig. 5-22). Existen múltiples motivos para este desplazamiento, incluido el aumento de la P_{CO_2} tisular, la disminución del pH tisular y el aumento de la temperatura. Por supuesto, el desplazamiento a la derecha es ventajoso, ya que se asocia con el incremento de la P_{50} y con la **disminución de la afinidad** de la hemoglobina por el O_2, haciendo que sea más fácil la liberación de O_2 en el músculo esquelético en ejercicio.

ADAPTACIÓN A LA ALTITUD ELEVADA

El ascenso a una altitud elevada es una de las múltiples causas de **hipoxemia.** Las respuestas respiratorias a la altitud elevada son los ajustes adaptativos que el organismo debe realizar frente a la P_{O_2} reducida en el aire inspirado y en el alveolar.

Tabla 5-3 Resumen de respuestas respiratorias al ejercicio

Parámetro	Respuesta al ejercicio
Consumo de O$_2$	↑
Producción de CO$_2$	↑
Frecuencia de ventilación	↑
Po$_2$ arterial y Pco$_2$	Sin cambio
pH arterial	Sin cambio durante el ejercicio moderado ↓ Durante el ejercicio extremo
Pco$_2$ venosa	↑
Flujo sanguíneo pulmonar y gasto cardíaco	↑
Relación $\dot{V}/\dot{Q}$	Distribuida más uniformemente en todo el pulmón
Espacio muerto fisiológico	↓
Curva de disociación de O$_2$-hemoglobina	Desplazamientos a la derecha; ↑P_{50}; disminución de la afinidad

La disminución de la Po$_2$ a alturas elevadas se explica de la siguiente forma: a nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mmHg; a 6.000 m de altura por encima del nivel del mar, la presión barométrica es la mitad de este valor, o sea, 380 mmHg. Para calcular la Po$_2$ del aire inspirado humidificado a 6.000 m por encima del nivel del mar, hay que corregir la presión barométrica del aire seco por la presión del vapor de agua de 47 mmHg y después multiplicar por la fracción de concentración de O$_2$ (que es el 21 %). De esta forma, a 6.000 m de altura, la Po$_2$ = 70 mmHg ([380 mmHg − 47 mmHg] × 0,21 = 70 mmHg). Un cálculo similar de las presiones en la cima del monte Everest da lugar a una Po$_2$ del aire inspirado de sólo 47 mmHg.

A pesar de las importantes reducciones en la Po$_2$ tanto en el aire inspirado como en el aire alveolar, es posible vivir a altitudes elevadas si tienen lugar las siguientes respuestas adaptativas (tabla 5-4 y fig. 5-34):

Hiperventilación

La respuesta más importante a las alturas elevadas es la hiperventilación, un aumento en la frecuencia de ventilación. Por ejemplo, si la Po$_2$ alveolar es 70 mmHg, entonces la sangre arterial, que está casi perfectamente equilibrada, también tendrá una Po$_2$ de 70 mmHg, que no estimulará los quimiorreceptores periféricos. Sin embargo, si la Po$_2$ alveolar es 60 mmHg, entonces la sangre arterial tendrá una Po$_2$ de 60 mmHg, en cuyo caso la **hipoxemia** es lo bastante importante como para estimular los **quimiorreceptores periféricos** en los cuerpos carotídeo y aórtico. A su vez, los quimiorreceptores indican al centro respiratorio bulbar que debe aumentar la frecuencia respiratoria.

Una consecuencia de la hiperventilación es que se espira CO$_2$ «extra» por los pulmones y la Pco$_2$ arterial disminuye, causando **alcalosis respiratoria**. Sin embargo, la disminución de la Pco$_2$ y el aumento resultante del pH inhibirán a los quimiorreceptores centrales y periféricos y compensarán el incremento de la frecuencia ventilatoria. Estos efectos compensadores del CO$_2$ y del pH ocurren inicialmente, pero al cabo de algunos días, la excreción de HCO$_3^-$ aumenta, el HCO$_3^-$ abandona el LCR y el pH del LCR disminuye hasta ser normal. Por tanto, al cabo de algunos días, los efectos compensadores disminuyen y se vuelve a la hiperventilación.

La alcalosis respiratoria resultado del ascenso a una altitud elevada se puede tratar con **inhibidores de la**

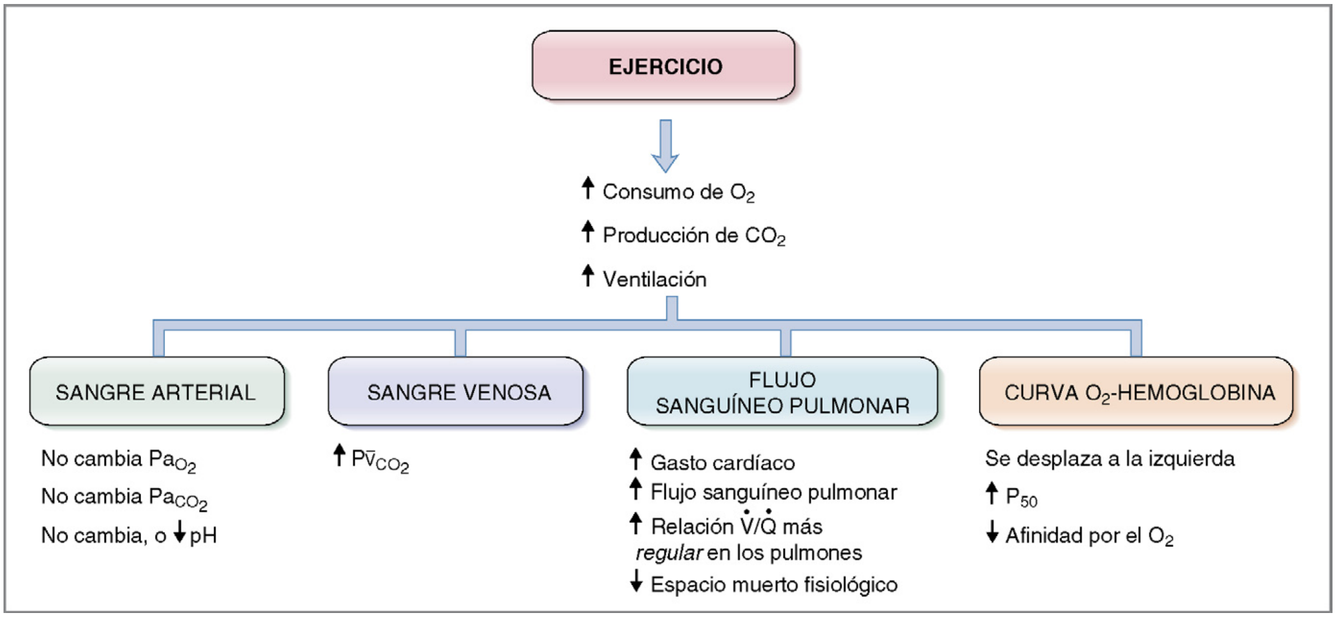

EJERCICIO
↑ Consumo de O$_2$
↑ Producción de CO$_2$
↑ Ventilación
SANGRE ARTERIAL
No cambia Pa$_{O_2}$
No cambia Pa$_{CO_2}$
No cambia, o ↓ pH
SANGRE VENOSA
↑ P$\bar{v}_{CO_2}$
FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR
↑ Gasto cardíaco
↑ Flujo sanguíneo pulmonar
↑ Relación $\dot{V}/\dot{Q}$ más *regular* en los pulmones
↓ Espacio muerto fisiológico
CURVA O$_2$-HEMOGLOBINA
Se desplaza a la izquierda
↑ P_{50}
↓ Afinidad por el O$_2$

Figura 5-33 Respuestas del sistema respiratorio al ejercicio.

Tabla 5-4 Resumen de las respuestas respiratorias adaptativas a la altitud elevada

Parámetro	Respuesta a la altitud elevada
P_{O_2} alveolar	↓ (debido a disminución de la presión barométrica)
P_{O_2} arterial	↓ (hipoxemia)
Frecuencia de ventilación	↑ (hiperventilación debido a hipoxemia)
pH arterial	↑ (alcalosis respiratoria debido a hiperventilación)
Concentración de hemoglobina	↑ (aumento de la concentración de hematíes)
Concentración de 2,3-DPG	↑
Curva de disociación de O_2-hemoglobina	Desplazamientos a la derecha; aumento de P_{50}; disminución de la afinidad
Resistencia vascular pulmonar	↑ (debido a vasoconstricción hipóxica)
Presión arterial pulmonar	↑ (secundario a aumento de la resistencia pulmonar)

anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida). Estos fármacos aumentan la excreción de HCO_3^-, creando una leve acidosis metabólica compensadora.

Policitemia

El ascenso a una altura elevada causa un aumento de la concentración de hematíes (policitemia) y en consecuencia aumenta la concentración de hemoglobina. Esto significa que aumenta la capacidad de transporte de O_2, lo que incrementa el contenido total de O_2 de la sangre a pesar de que la P_{O_2} arterial esté disminuida. La policitemia es beneficiosa en términos de transporte de O_2 a los tejidos, pero es perjudicial en términos de viscosidad de la sangre. El aumento de la concentración de hematíes aumenta a su vez la viscosidad de la sangre y ello incrementa la resistencia al flujo sanguíneo (v. cap. 4, ecuación de Poiseuille).

El estímulo para la policitemia es la hipoxemia, que incrementa la síntesis de **eritropoyetina** en el riñón, que actúa sobre la medula ósea estimulando la producción de hematíes.

Curva de disociación de 2,3-DPG y O_2-hemoglobina

Uno de los elementos más interesantes de la adaptación del organismo a la altura elevada es el aumento de la **síntesis de 2,3-DPG** por parte de los hematíes. La mayor concentración de 2,3-DPG hace que la curva de disociación de O_2-hemoglobina **se desplace a la derecha,** un desplazamiento beneficioso en los tejidos, ya que se asocia con el incremento de la P_{50}, la disminución de la afinidad y el aumento de la liberación de O_2. Sin embargo, el desplazamiento a la derecha es perjudicial en los pulmones porque hace que sea más difícil cargar la sangre capilar con O_2.

Vasoconstricción pulmonar

A altitudes elevadas, el gas alveolar tiene una P_{O_2} baja. Esto tiene un efecto vasoconstrictor directo sobre la vasculatura pulmonar (es decir, causa **vasoconstricción hipóxica**). Cuando la resistencia vascular pulmonar aumenta, la presión arterial pulmonar debe incrementarse

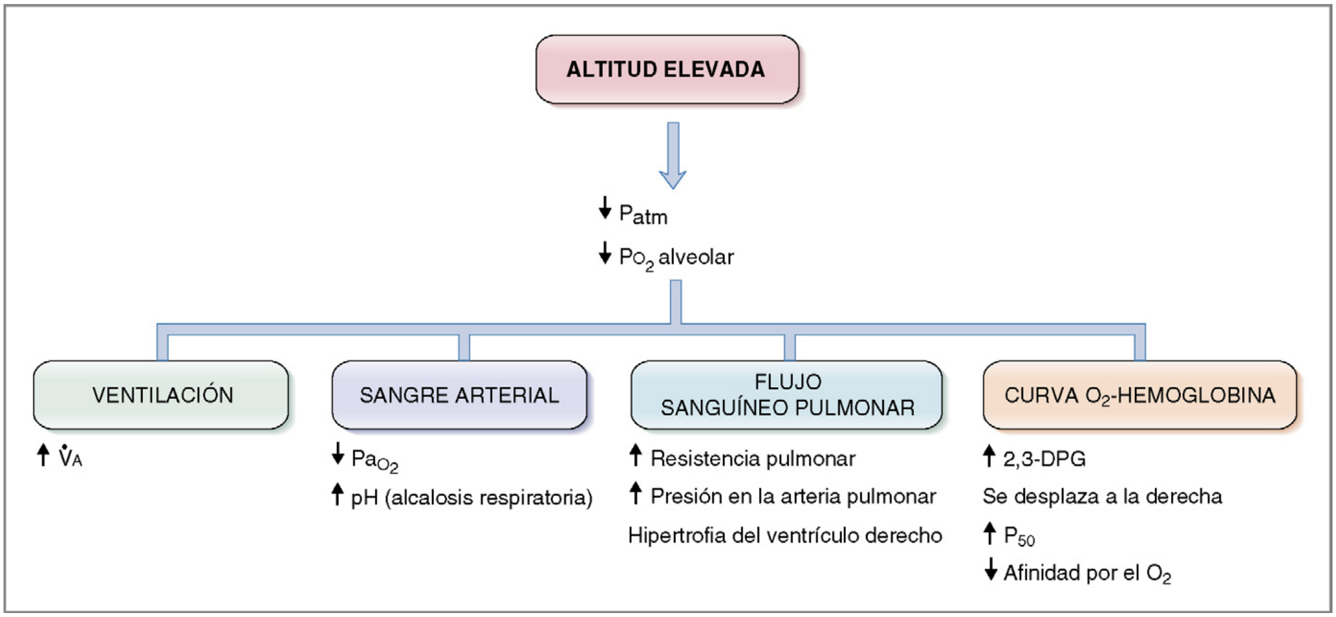

ALTITUD ELEVADA
↓ Patm
↓ P_{O_2} alveolar
VENTILACIÓN
↑ $\dot{V}_A$
SANGRE ARTERIAL
↓ Pa_{O_2}
↑ pH (alcalosis respiratoria)
FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR
↑ Resistencia pulmonar
↑ Presión en la arteria pulmonar
Hipertrofia del ventrículo derecho
CURVA O_2-HEMOGLOBINA
↑ 2,3-DPG
Se desplaza a la derecha
↑ P_{50}
↓ Afinidad por el O_2

Figura 5-34 Respuestas del sistema respiratorio a la altitud elevada.

para mantener un flujo de sangre constante. El ventrículo derecho debe bombear contra esta presión arterial pulmonar más elevada y puede hipertrofiarse como respuesta al incremento de la poscarga.

Enfermedad de altura aguda

La fase inicial del ascenso a una altura elevada se asocia con un conjunto de síntomas que incluyen cefalea, fatiga, mareo, náuseas, palpitaciones e insomnio. Estos síntomas son atribuibles a la hipoxia y a la alcalosis respiratoria iniciales, que desaparecen cuando se establecen las respuestas adaptativas.

Hipoxemia e hipoxia

La hipoxemia se define como la disminución de la Po_2 arterial y la hipoxia como una disminución en la liberación de O_2 a los tejidos o en su utilización por los mismos. La hipoxemia es una causa de hipoxia tisular, aunque no es la única causa.

HIPOXEMIA

La hipoxemia o **disminución de la Po_2 arterial** tiene múltiples causas, que se resumen en la tabla 5-5.

Una herramienta útil para comparar las causas de hipoxemia es el gradiente A − a, o la diferencia A − a. El **gradiente A − a** es la diferencia entre la Po_2 del gas alveolar (PA_{O_2}) y la Po_2 de la sangre arterial sistémica (Pa_{O_2}). Como se ha explicado antes en este capítulo, en este contexto «A» corresponde a la Po_2 alveolar y «a», a la Po_2 arterial sistémica.

$$\text{Gradiente A} - \text{a} = PA_{O_2} - Pa_{O_2}$$

La PA_{O_2} se calcula con la ecuación del gas alveolar y se sustituye de la siguiente forma:

$$\text{Gradiente A} - \text{a} = \left(PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{R}\right) - Pa_{O_2}$$

En resumen, el gradiente A − a describe si ha existido equilibrio del O_2 entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar (que se convierte en sangre arterial sistémica). Normalmente, el O_2 se equilibra a través de la barrera capilar alveolar-pulmonar y el gradiente A − a está cerca de 0. En algunas causas de hipoxemia, aunque no en todas, el gradiente A − a está aumentado (o ampliado), lo que corresponde a un defecto en el equilibrio del O_2.

- **La altitud elevada** causa hipoxemia porque la presión barométrica (PB) está reducida, lo que disminuye la Po_2 del aire inspirado (PI_{O_2}) y del aire alveolar (PA_{O_2}). El equilibrio del O_2 a través de la barrera alveolar/pulmonar es normal y la sangre arterial sistémica alcanza la misma (más baja) Po_2 que el aire alveolar. La PA_{O_2} y la Pa_{O_2} son casi iguales, por lo que el gradiente A − a es normal. A una altitud elevada, la respiración de O_2 suplementario incrementa la Po_2 arterial al aumentar la Po_2 en el aire inspirado y alveolar.
- **La hipoventilación** causa hipoxemia al disminuir la Po_2 alveolar (menos aire inspirado es llevado al interior de los alvéolos). El equilibrio del O_2 es normal y la sangre arterial sistémica alcanza la misma Po_2 (más baja) que el aire alveolar. La PA_{O_2} y la Pa_{O_2} son casi iguales y el gradiente A − a es normal. En la hipoventilación, respirar O_2 suplementario aumenta la Po_2 arterial al incrementar la Po_2 alveolar.
- **Los defectos de la difusión** (p. ej., fibrosis, edema pulmonar) causan hipoxemia al aumentar la distancia de difusión o disminuir el área de superficie para la difusión. Se altera el equilibrio del O_2, la Pa_{O_2} es inferior a la PA_{O_2} y el gradiente A − a está aumentado o ampliado. En los defectos de difusión, la respiración de O_2 suplementario incrementa la Po_2 arterial al elevar la Po_2 alveolar e incrementar la fuerza impulsora de la difusión del O_2.
- **Los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$** siempre causan hipoxemia e incremento del gradiente A − a. Hay que recordar que los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ suelen presentarse como un conjunto de alteraciones que pueden incluir regiones de espacio muerto, una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta, una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja y un cortocircuito. Además, las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta tienen una Po_2 elevada y las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja tienen una Po_2 baja. Puede surgir una pregunta: *En los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$, por qué las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta no compensan a las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja, de forma que la Po_2 de la sangre que abandona los pulmones sea normal?* La respuesta es que, aunque las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta tienen sangre

Tabla 5-5 Causas de hipoxemia

Causa	Pa_{O_2}	Gradiente A − a	¿Es útil el O_2 suplementario?
Altitud elevada (↓ Pb; ↓ PI_{O_2})	Disminuido	Normal	Sí
Hipoventilación (↓ PA_{O_2})	Disminuido	Normal	Sí
Defecto de difusión (p. ej., fibrosis)	Disminuido	Aumentado	Sí
Defecto de $\dot{V}/\dot{Q}$	Disminuido	Aumentado	Sí
Cortocircuito derecha-izquierda	Disminuido	Aumentado	Limitado

con una P_{O_2} alta, el flujo de sangre a estas regiones es bajo (es decir, una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ alta) y contribuye poco al flujo sanguíneo total. Las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja, donde la P_{O_2} es baja, tienen el máximo flujo de sangre y el mayor efecto global sobre la P_{O_2} de la sangre que abandona los pulmones. En los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$, respirar O_2 suplementario puede resultar útil, principalmente porque incrementa la P_{O_2} de las regiones con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ baja donde el flujo de sangre es máximo.

◆ **Los cortocircuitos derecha-izquierda** (cortocircuitos cardíacos derecha-izquierda, cortocircuitos intrapulmonares) siempre causan hipoxemia y aumento del gradiente A – a. La sangre que sigue el cortocircuito evita completamente a los alvéolos ventilados y no puede ser oxigenada. Dado que la sangre que pasa por el cortocircuito se mezcla con (y diluye) la sangre normalmente oxigenada (que no ha pasado por el cortocircuito), la P_{O_2} de la sangre que abandona los pulmones debe ser menor de lo normal. El O_2 suplementario tiene un efecto limitado sobre la P_{O_2} de la sangre arterial sistémica porque sólo puede aumentar la P_{O_2} de la sangre normal que no ha pasado por el cortocircuito; la que ha pasado por el cortocircuito sigue teniendo un efecto de dilución.

HIPOXIA

La hipoxia es la disminución de la liberación de O_2 en los tejidos. La liberación de O_2 es el producto del gasto cardíaco y el contenido en O_2 de la sangre, por lo que la hipoxia está causada por una disminución del gasto cardíaco (flujo sanguíneo o una disminución del contenido en O_2 de la sangre). Hay que recordar que el contenido en O_2 de la sangre está determinado principalmente por la cantidad de O_2-hemoglobina. Las causas de hipoxia se resumen en la tabla 5-6.

La **disminución del gasto cardíaco** y del flujo sanguíneo regional (local) son causas evidentes de hipoxia. La **hipoxemia** (por cualquier razón; v. tabla 5-5) es una causa principal de hipoxia. La razón es que una disminución de la Pa_{O_2} reduce el porcentaje de saturación de la hemoglobina (v. fig. 5-20). El complejo O_2-hemoglobina es la principal forma del O_2 en la sangre; por tanto, la disminución de la cantidad de O_2-hemoglobina se traduce en una disminución del contenido total de O_2. La **anemia** o menor concentración de hemoglobina también reduce la cantidad de O_2-hemoglobina en la sangre. La **intoxicación por monóxido de carbono (CO)** origina hipoxia porque el CO ocupa los lugares de unión de la hemoglobina normalmente ocupados por el O_2; por tanto, el CO disminuye el contenido de O_2 de la sangre. La **intoxicación por cianuro** interfiere con la utilización del O_2 por los tejidos; es una de las causas de hipoxia que no supone una disminución del flujo de sangre o del contenido de O_2 de la sangre.

Tabla 5-6 Causas de hipoxia

Causa	Mecanismo	Pa_{O_2}
↓ Gasto cardíaco	↓ Flujo sanguíneo	—
Hipoxemia	↓ Pa_{O_2} ↓ Saturación de O_2 de la hemoglobina ↓ Contenido de O_2 de la sangre	↓
Anemia	↓ Concentración de hemoglobina ↓ Contenido de O_2 de la sangre	—
Intoxicación por monóxido de carbono	↓ Contenido de O_2 de la sangre Desplazamiento a la izquierda de la curva de O_2-hemoglobina	—
Intoxicación por cianuro	↓ Utilización de O_2 por los tejidos	—

Resumen

- Los volúmenes y capacidades pulmonares se determinan mediante un espirómetro (excepto los volúmenes y capacidades que incluyen el volumen residual).
- El espacio muerto es el volumen de las vías aéreas y de los pulmones que no participan en el intercambio gaseoso. El espacio muerto anatómico es el volumen de las vías aéreas de conducción. El espacio muerto fisiológico incluye el espacio muerto anatómico más las regiones de la zona respiratoria que no participan en el intercambio gaseoso.
- La ecuación de ventilación alveolar expresa la relación inversa entre la PA_{CO_2} y la ventilación alveolar. La ecuación del gas alveolar extiende su relación para predecir la PA_{O_2}.
- En la respiración tranquila, los músculos respiratorios (diafragma) se emplean sólo para la inspiración; la espiración es pasiva.
- La adaptabilidad de los pulmones y la pared torácica se determina como la pendiente de la relación presión-volumen. Como resultado de sus fuerzas elásticas, la pared torácica tiene tendencia a expandirse y los pulmones, a colapsarse. A la CRF, estas dos fuerzas están equilibradas exactamente y la presión intrapleural es negativa. La adaptabilidad de los pulmones

aumenta en el enfisema y con el envejecimiento. La adaptabilidad disminuye en la fibrosis y en ausencia de surfactante pulmonar.

- El surfactante es una mezcla de fosfolípidos producidos por las células alveolares de tipo II que reduce la tensión superficial de forma que los alvéolos permanecen inflados a pesar de tener un radio pequeño. El síndrome de dificultad respiratoria neonatal aparece por la deficiencia de surfactante.
- El flujo aéreo hacia dentro y hacia fuera de los pulmones está dirigido por el gradiente de presión entre la atmósfera y los alvéolos y es inversamente proporcional a la resistencia de las vías aéreas. La estimulación de los receptores β_2-adrenérgicos dilata las vías aéreas y la estimulación de los receptores muscarínicos colinérgicos contrae las vías aéreas.
- La difusión de O_2 y de CO_2 a través de la barrera alveolar/pulmonar está regulada por la ley de Fick y está dirigida por la diferencia de presión parcial del gas. La sangre venosa mezclada entra en los capilares pulmonares y es «arterializada» porque se le añade O_2 y se elimina CO_2 de ella. La sangre que abandona los capilares pulmonares se convertirá en sangre arterial sistémica.
- El intercambio de gases limitado por la difusión se ilustra mediante el CO y el O_2 en la fibrosis o el ejercicio extremo. El intercambio de gases limitado por la perfusión se ilustra mediante el N_2O, el CO_2, y el O_2 en condiciones normales.
- El O_2 se transporta disuelto en la sangre y unido a la hemoglobina. Una molécula de hemoglobina puede unirse con cuatro moléculas de O_2. La forma sigmoidea de la curva de disociación O_2-hemoglobina refleja el aumento de la afinidad por cada molécula sucesiva de O_2 que se une. Los desplazamientos a la derecha de la curva de disociación de O_2-hemoglobina se asocian con disminución de la afinidad, aumento de la P_{50} e incremento de la liberación de O_2 a los tejidos. Los desplazamientos a la izquierda se asocian con aumento de la afinidad, disminución de la P_{50} y disminución de la liberación de O_2 a los tejidos. El CO disminuye la capacidad de unión con el O_2 de la hemoglobina y causa un desplazamiento a la izquierda.
- El CO_2 es transportado en la sangre en forma disuelta, como carbaminohemoglobina y como HCO_3^-. El HCO_3^- se produce en los hematíes a partir de CO_2 y de H_2O, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El HCO_3^- es transportado en el plasma hacia los pulmones, donde tienen lugar reacciones inversas para regenerar el CO_2, que después es espirado.
- El flujo sanguíneo pulmonar es el gasto cardíaco del corazón derecho y es igual al gasto cardíaco del corazón izquierdo. El flujo sanguíneo pulmonar está regulado principalmente por la $P_{A_{O_2}}$, y la hipoxia alveolar causa vasoconstricción.
- El flujo sanguíneo pulmonar se distribuye de forma diferente en los pulmones de una persona que está de pie. El flujo sanguíneo es mínimo en el vértice pulmonar y máximo en la base. La ventilación se distribuye de una forma similar, aunque las variaciones regionales en la frecuencia ventilatoria no son tan grandes como las del flujo sanguíneo. Por tanto, la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es máxima en el vértice pulmonar y mínima en la base, con un valor promedio de 0,8. Donde la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ es máxima, la Pa_{O_2} es máxima y la Pa_{CO_2} es mínima.
- Los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ afectan al intercambio de gases. Si la ventilación disminuye en relación con la perfusión, entonces la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2} aproximarán sus valores en la sangre venosa mezclada. Si la perfusión disminuye en relación con la ventilación, entonces la $P_{A_{O_2}}$ y la $P_{A_{CO_2}}$ aproximarán sus valores en el aire inspirado.
- La respiración está controlada por el centro respiratorio bulbar, que recibe información sensorial de los quimiorreceptores centrales situados en el tronco encefálico, a partir de los quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeo y aórtico, y de los mecanorreceptores situados en los pulmones y las articulaciones. Los quimiorreceptores centrales son sensibles principalmente a los cambios en el pH del LCR, de forma que los descensos del pH causan hiperventilación. Los quimiorreceptores periféricos son sensibles principalmente al O_2, de forma que la hipoxemia causa hiperventilación.
- Durante el ejercicio, la frecuencia de ventilación y el gasto cardíaco aumentan para responder a las necesidades de O_2 del cuerpo, de forma que los valores medios de la Pa_{O_2} y de la Pa_{CO_2} no cambien. La curva de disociación de O_2-hemoglobina se desplaza a la derecha como resultado del incremento de la P_{CO_2} tisular, el incremento de la temperatura y la disminución del pH tisular.
- A una altitud elevada, la hipoxemia es consecuencia de la disminución de la P_{O_2} en el aire inspirado. Las respuestas adaptativas a la hipoxemia incluyen hiperventilación, alcalosis respiratoria, vasoconstricción pulmonar, policitemia, aumento de la producción de 2,3-DPG y un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de O_2-hemoglobina.
- La hipoxemia o disminución de la Pa_{O_2} está causada por una altitud elevada, por la hipoventilación, por los defectos de difusión, por los defectos de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ y por los cortocircuitos derecha-izquierda. La hipoxia o disminución de la liberación de O_2 en los tejidos está causada por una disminución del gasto cardíaco o del contenido en O_2 de la sangre.

Autoevaluación

Responda a cada pregunta con una palabra, una frase, una afirmación o una solución numérica. Cuando se proporciona una lista de posibles respuestas con la pregunta, pueden ser correctas una opción, más de una o ninguna de ellas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *Si el volumen corriente es 500 ml, el volumen de reserva inspiratorio es 3 l y la capacidad vital es 5 l, ¿cuál es el volumen de reserva espiratorio?*

2 *¿Cuáles son las unidades del* $VEMS_1$*?*

3 *El aire ambiental es una mezcla de* O_2 *y* N_2 *saturada con vapor de* H_2O*. Si la presión barométrica es 740 mmHg y la fracción de concentración de* O_2 *es el 21 %, ¿cuál es la presión parcial de* N_2*?*

4 *Una persona al nivel del mar respira una mezcla que contiene un 0,1 % de dióxido de carbono (CO). La captación de CO determinada mediante el empleo del método de respiración única es de 28 ml/min. ¿Cuál es la capacidad de difusión del CO (*DL_{CO}*)?*

5 *¿Cuál del(de los) siguiente(s) factor(es) incrementa(n) la hemoglobina* P_{50}*: aumento de la concentración de* H^+*, aumento del pH, aumento de la* P_{CO2} *o aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato (DPG)?*

6 *¿Cuál del(de los) siguiente(s) factor(es) disminuye(n) la capacidad de unión con el* O_2 *de la hemoglobina: disminución de la concentración de hemoglobina, disminución de la* Pa_{O_2} *a 60 mmHg, incremento de la* P_{o_2} *arterial a 120 mmHg o desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de* O_2*-hemoglobina?*

7 *Si disminuye la relación ventilación/perfusión (*$\dot{V}/\dot{Q}$*) de una región pulmonar, ¿cómo cambiarán la* PO_2 *y la* PCO_2 *en la sangre en esta región?*

8 *En el intercambio de* O_2 *limitado por la perfusión, ¿la* PO_2 *al final del capilar pulmonar está más cerca de la* PA_{O_2} *o de la* $P\bar{v}_{O_2}$*?*

9 *¿Cuál(es) de los siguiente(s) factor(es) se encuentra(n) más elevado(s) en la base del pulmón que en el vértice pulmonar: flujo sanguíneo,* $\dot{V}/\dot{Q}$ *ventilación,* PO_2*,* PCO_2*?*

10 *¿Cuál(es) de las causas de hipoxemia se asocia(n) con un aumento del gradiente A – a: altitud elevada, hipoventilación, respirar* O_2 *al 10 %, defectos de* $\dot{V}/\dot{Q}$ *fibrosis, cortocircuito derecha-izquierda?*

11 *¿Cuál es el mayor volumen pulmonar o la mayor capacidad pulmonar que se puede inspirar por encima de la CRF?*

12 *¿Cuál(es) de los siguientes factores está(n) reducidos(s) tanto en las enfermedades pulmonares restrictivas como en las obstructivas: capacidad vital,* $VEMS_1$*,* $VEMS_1/CVF$*?*

13 *Si el volumen corriente es 450 ml, la frecuencia respiratoria 14 respiraciones/min, la* Pa_{CO_2} *es 45 mmHg, la* Pa_{O_2} *es 55 mmHg, la* PA_{O_2} *es 100 mmHg, la* PE_{CO_2} *es 25 mmHg y el gasto cardíaco es 5 l/min, ¿cuál es la ventilación alveolar?*

14 *En las personas con enfisema, para equilibrar la fuerza de colapso sobre los pulmones con la fuerza de expansión sobre la pared torácica, ¿la capacidad residual funcional (CRF) aumenta, disminuye o permanece sin cambios?*

15 *¿Cuál de los siguientes pares de presiones daría lugar al colapso de la estructura: presión alveolar +5 cm* H_2O *y presión intrapleural −5 cm* H_2O*; presión en la vía aérea 0 y presión intrapleural −5 cm* H_2O*; presión en la vía aérea +15 cm* H_2O *y presión intrapleural +20 cm* H_2O*?*

16 *¿Qué causa de hipoxia se corrige mejor con* O_2 *suplementario: anemia, disminución del gasto cardíaco, altitud elevada, cortocircuito derecha-izquierda?*

17 *Al ascender a una altitud elevada, ¿cuál es la secuencia correcta de estos fenómenos: hiperventilación, disminución de la* PA_{O_2}*, disminución de la* Pa_{CO_2}*, disminución de la* Pa_{O_2}*, disminución de la* PI_{O_2}*, aumento del pH?*

18 *¿Dónde estoy? Para cada uno de los puntos de la siguiente lista, indique su localización correcta en el sistema respiratorio. (La localización puede ser anatómica, una gráfica o una parte de una gráfica, una ecuación o un concepto.)*

FEV_1
$\dot{V}/\dot{Q} = 0$
$PA > P_a$
Poscarga del ventrículo derecho
Cadenas γ
P_{50}
Pendiente de la curva de presión-volumen
Normalmente la presión es inferior a la Pb
DL
$PO_2 < 60$ *mmHg estimula la respiración*

LECTURAS RECOMENDADAS

Slonim NB, Hamilton LH: Respiratory Physiology, 5.th ed. St Louis, Mosby, 1987.

West JB: Pulmonary Pathophysiology, 5.th ed. Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 1998.

West JB: Respiratory Physiology—the Essentials, 6.th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2000.

6

Fisiología renal

Los riñones cumplen diversas funciones. Como órganos excretores, aseguran que el exceso de sustancias o aquellas perjudiciales se excreten por la orina en cantidades adecuadas. Como órganos reguladores, los riñones mantienen un volumen y una composición constantes de los líquidos corporales al variar la excreción de solutos y agua. Por último, como órganos endocrinos, los riñones sintetizan y segregan tres hormonas: renina, eritropoyetina y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Anatomía y aporte sanguíneo, 235
Líquidos corporales, 236
Aclaramiento renal, 244
Flujo sanguíneo renal, 247
Filtración glomerular, 251
Reabsorción y secreción, 257
Terminología asociada a la nefrona, 263
Equilibrio del sodio, 265
Equilibrio del potasio, 275
Equilibrio del fosfato, calcio y magnesio, 283
Equilibrio hídrico: concentración y dilución de orina, 286
Resumen, 296
Autoevaluación, 297

Anatomía y aporte sanguíneo

CARACTERÍSTICAS MACROANATÓMICAS DEL RIÑÓN

Los riñones son órganos en forma de judía que se encuentran en la cavidad. En un corte sagital, los riñones tienen tres regiones principales (fig. 6-1): (1) la **corteza** es la región externa, que se encuentra justo debajo de la cápsula renal. (2) La **médula** es una región central, dividida en la médula externa y la interna. La médula externa tiene una banda externa y una interna. (3) La **papila** es el extremo más interno de la médula interna y se vacía en unos sacos llamados cálices mayores y menores, que son extensiones del uréter. La orina de cada riñón drena a un uréter y es transportada a la vejiga para almacenarse y eliminarse después.

ESTRUCTURA DE LA NEFRONA

Las unidades funcionales del riñón son las nefronas. Cada riñón contiene aproximadamente 1 millón de nefronas (fig. 6-2). Cada una de ellas consta de un glomérulo y de un túbulo renal. El glomérulo es una **red de capilares glomerulares** que nace de una arteriola aferente. Los capilares glomerulares están rodeados por la **cápsula o espacio de Bowman,** continua con la primera porción de la nefrona. La sangre es ultrafiltrada a través de los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman, el primer paso en la formación de la orina. El resto de la nefrona es una estructura tubular revestida de células epiteliales que actúan en las funciones de reabsorción y secreción.

La nefrona o túbulo renal consta de los siguientes segmentos (empezando en el espacio de Bowman): túbulo contorneado proximal, túbulo recto proximal, asa de Henle (contiene una rama descendente delgada, una rama ascendente delgada y una rama ascendente

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

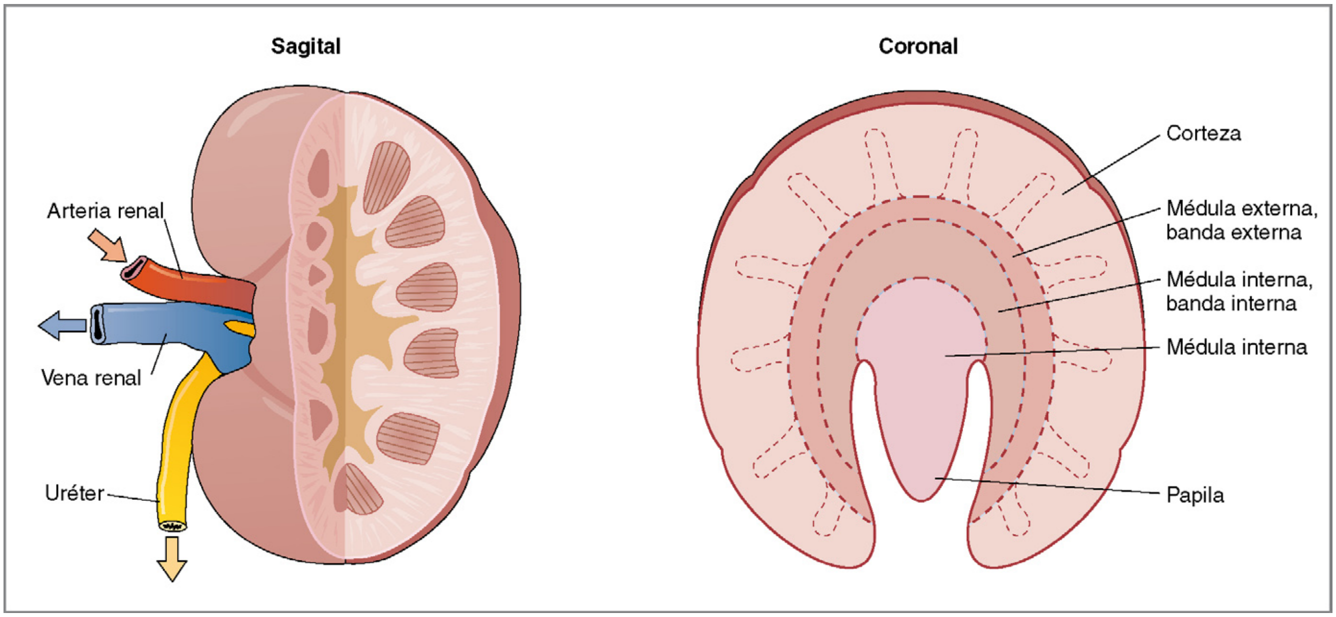


Figura 6-1 Cortes sagital y coronal del riñón.

gruesa), túbulo contorneado distal y túbulos colectores. Cada segmento de la nefrona es funcionalmente distinto y las células epiteliales que revisten cada segmento tienen una ultraestructura diferente (fig. 6-3). Por ejemplo, las células del túbulo contorneado proximal son únicas porque tienen un amplio desarrollo de microvellosidades llamado borde en cepillo (o chapa estriada), en el lado luminal. El borde en cepillo ofrece una gran superficie a la importante función reabsortiva del túbulo contorneado proximal. A lo largo del capítulo se hace hincapié en otras relaciones entre la ultraestructura y la función celular.

Hay dos tipos de nefronas: las corticales superficiales y las yuxtamedulares, que se diferencian por la localización de los glomérulos. Las **nefronas corticales superficiales** tienen los glomérulos en la corteza externa. Estas nefronas tienen asas de Henle relativamente cortas, que descienden sólo a la médula externa. Las **nefronas yuxtamedulares** tienen los glomérulos cerca del borde corticomedular; estos glomérulos son mayores que los de las nefronas corticales superficiales y, en consecuencia, sus tasas de filtración glomerular son mayores. Las nefronas yuxtamedulares se caracterizan por unas asas de Henle largas que descienden profundamente a la médula interna y la papila y son esenciales en la concentración de la orina.

VASCULATURA RENAL

La sangre entra en cada riñón por una arteria renal, que se ramifica en arterias interlobulares, arterias arqueadas y después en arterias radiales corticales. Las arterias más pequeñas se subdividen en el *primer* grupo de arteriolas, las **arteriolas aferentes.** Éstas llevan sangre a la *primera* red capilar, los **capilares glomerulares,** a través de los que se produce la ultrafiltración. La sangre sale de los capilares glomerulares a través de un *segundo* grupo de arteriolas, las **arteriolas eferentes,** que llevan la sangre a una *segunda* red capilar, los **capilares peritubulares,** que rodean a las nefronas. En los capilares peritubulares se reabsorben solutos y agua, y se segregan pocos solutos. La sangre de los capilares peritubulares fluye hacia venas pequeñas y luego a la vena renal.

El aporte sanguíneo de las nefronas corticales superficiales difiere del de las nefronas yuxtamedulares. En las **nefronas superficiales,** los capilares peritubulares se ramifican de las arteriolas eferentes y aportan nutrientes a las células epiteliales. Estos capilares también aportan la sangre para la reabsorción y la secreción. En las **nefronas yuxtamedulares,** los capilares peritubulares tienen una especialización llamada los **vasos rectos,** que son vasos sanguíneos largos en forma de horquilla que siguen el mismo recorrido que las asas de Henle. Los vasos rectos sirven de intercambiadores osmóticos en la producción de orina concentrada.

Líquidos corporales

El agua es el medio del entorno interno y constituye un porcentaje muy alto del peso corporal. En este apartado se explican la distribución de agua en varios compartimentos corporales; los métodos para medir los volúmenes de los compartimentos de líquidos corporales; las diferencias en las concentraciones de los principales cationes y aniones entre los compartimentos, y los desplazamientos de agua que se producen entre los compartimentos de líquidos corporales cuando existe una alteración fisiológica.

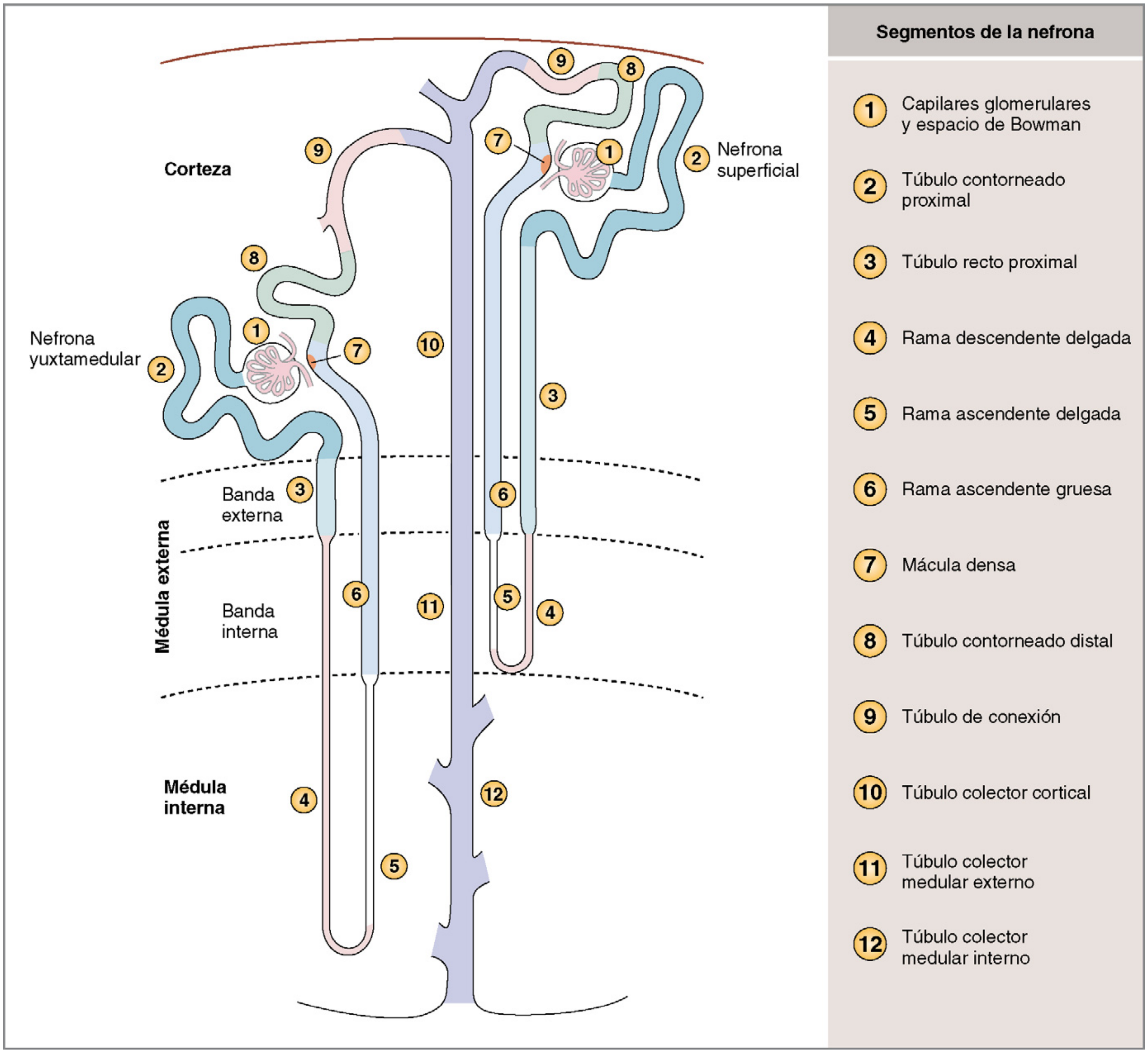

Corteza
Nefrona superficial
Nefrona yuxtamedular
Banda externa
Banda interna
Médula externa
Médula interna
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Segmentos de la nefrona
1 Capilares glomerulares y espacio de Bowman
2 Túbulo contorneado proximal
3 Túbulo recto proximal
4 Rama descendente delgada
5 Rama ascendente delgada
6 Rama ascendente gruesa
7 Mácula densa
8 Túbulo contorneado distal
9 Túbulo de conexión
10 Túbulo colector cortical
11 Túbulo colector medular externo
12 Túbulo colector medular interno

Figura 6-2 Segmentos de una nefrona superficial y una yuxtamedular.

DISTRIBUCIÓN DE AGUA ENTRE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

Agua corporal total

El agua representa del **50 al 70% del peso corporal,** con un valor promedio del 60% (fig. 6-4). El porcentaje de agua corporal total varía en función del sexo y de la cantidad de tejido adiposo del organismo. El contenido de agua corporal está inversamente relacionado con el contenido de grasa. Las mujeres tienen menores porcentajes de agua que los hombres (puesto que las mujeres tienen un mayor porcentaje de tejido adiposo). Por esta razón, un hombre delgado tiene el porcentaje mayor de peso corporal en forma de agua (~70%) y las mujeres obesas, el más bajo (~50%).

La relación entre contenido de agua y peso corporal es clínicamente importante porque los cambios de peso pueden utilizarse para calcular los cambios del contenido de agua. Por ejemplo, a falta de otras explicaciones, una pérdida súbita de 3 kg de peso refleja una pérdida de 3 kg (≈3 l) de agua corporal total.

En la figura 6-4 se muestra la distribución de agua entre los compartimentos de líquidos corporales. El agua corporal total se distribuye en dos grandes compartimentos: **líquido intracelular (LIC)** y **líquido extracelular (LEC).** Aproximadamente, dos terceras partes del agua corporal total se encuentra en el LIC y alrededor de una tercera parte, en el LEC. Cuando se expresa como porcentaje de peso corporal, un 40% del peso corporal está en el LIC (dos tercios del 60%) y el 20% del peso, en el LEC (una

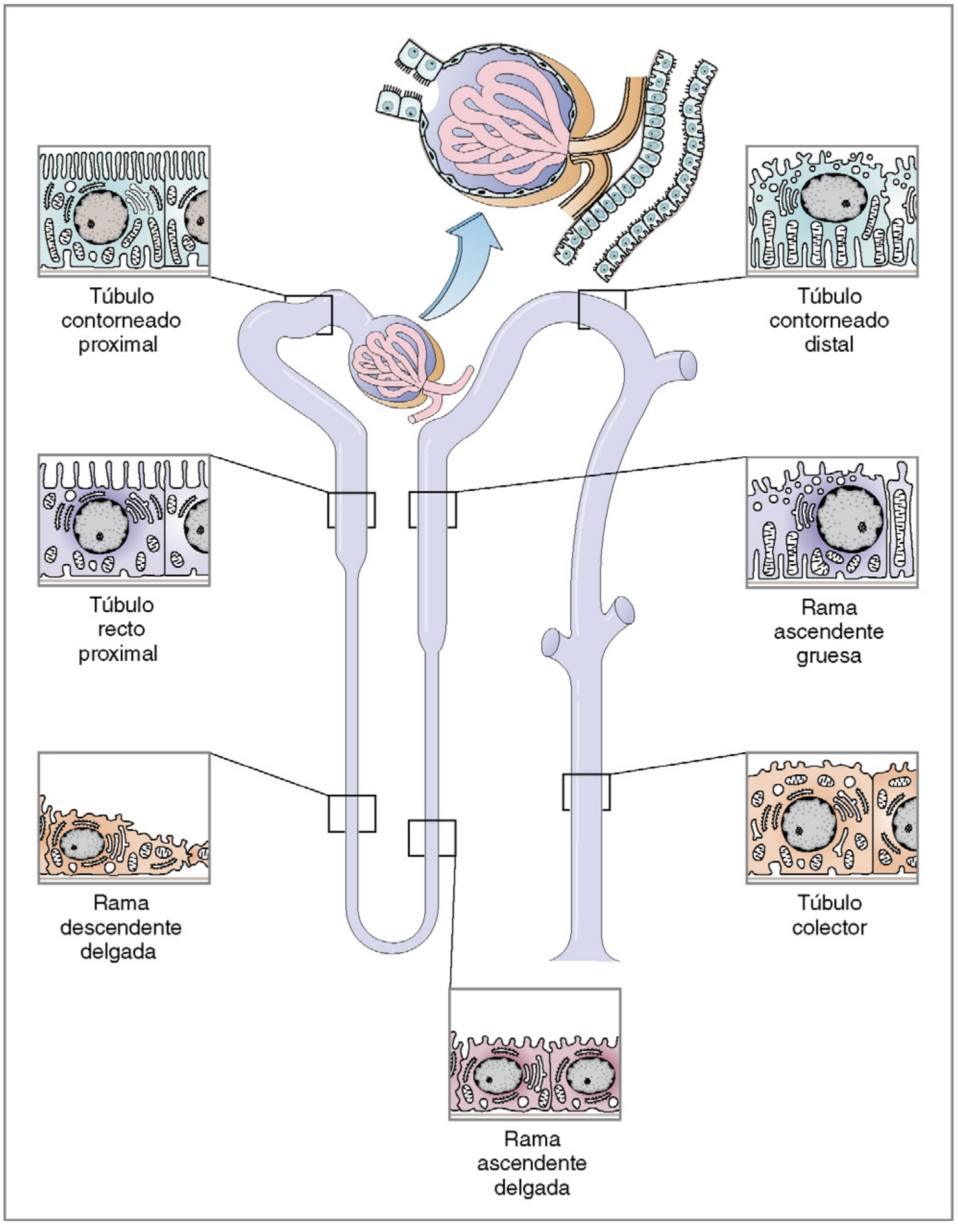


Figura 6-3 Esquema de una nefrona. Se muestran las características ultraestructurales de los segmentos principales de la nefrona.

tercera parte del 60%). (Es útil conocer la **regla 60-40-20:** 60% del peso es agua, 40% es LIC y 20% es LEC.) El LEC se divide a su vez en dos compartimentos menores: el líquido intersticial y el plasma. Aproximadamente tres cuartas partes del LEC se encuentran en el compartimento intersticial y el cuarto restante, en el plasma. Un tercer compartimento de líquidos corporales, el **compartimento transcelular** (no se muestra en la fig. 6-4), es cuantitativamente pequeño e incluye los líquidos cefalorraquídeo, pleural, peritoneal y digestivo.

Líquido intracelular

El LIC es el agua en el interior de las células en el que se disuelven todos los solutos intracelulares. Constituye **dos terceras partes del agua corporal total** o un 40% del peso corporal. La composición del LIC se detalla en el capítulo 1. Brevemente, los cationes mayores son el potasio **(K^+)** y el magnesio **(Mg^{2+})** y los aniones mayores son **proteínas** y **fosfatos orgánicos** como el trifosfato de adenosina (ATP), el difosfato de adenosina (ADP) y el monofosfato de adenosina (AMP).

Líquido extracelular

El LEC es el agua que se encuentra en el exterior de las células. Constituye **una tercera parte del agua corporal total** o un 20% del peso corporal. El LEC se divide en dos subcompartimentos: el plasma y el líquido intersticial. El plasma es el líquido que circula por los vasos sanguíneos y el líquido intersticial baña las células. La composición del LEC es sustancialmente diferente a la del LIC: el catión mayor del LEC es el sodio **(Na^+)** y los aniones mayores son cloro **(Cl^-)** y el bicarbonato **(HCO_3^-).**

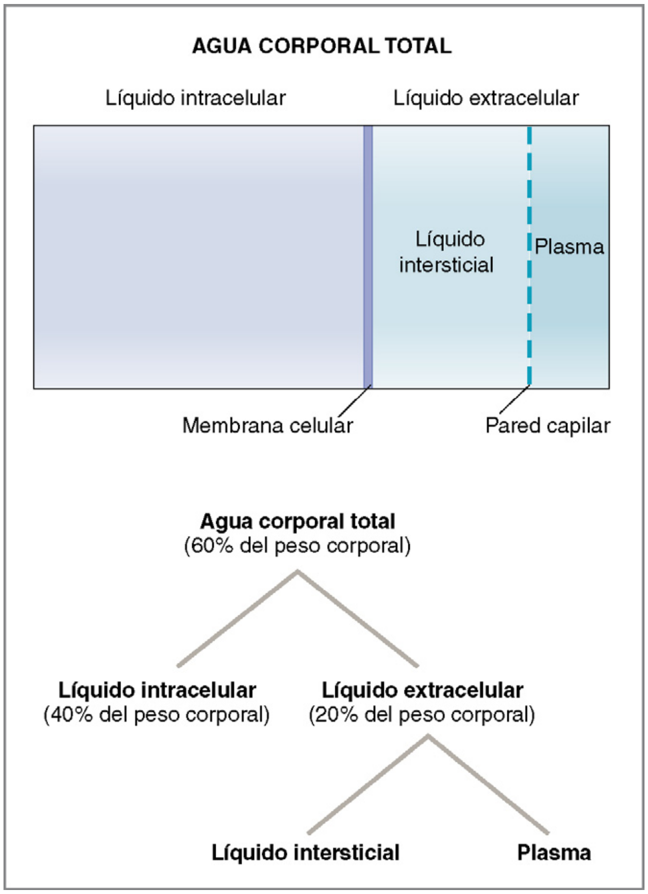


Figura 6-4 Compartimentos de líquidos corporales. El agua corporal total se distribuye entre el líquido intracelular y el extracelular. Se indica el agua como porcentaje del peso en los compartimentos mayores.

El **plasma** es el componente acuoso de la sangre. Es el líquido en el que están suspendidos los elementos formes de la sangre. En volumen, constituye un 55% del volumen sanguíneo y los elementos formes (es decir, eritrocitos, leucocitos y plaquetas), el 45% restante. El porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos se llama **hematocrito,** que es de 0,45 o 45% de promedio y mayor en los hombres (0,48) que en las mujeres (0,42). Las **proteínas plasmáticas** forman alrededor del 7% del plasma por volumen; por tanto, sólo un 93% del volumen plasmático es **agua plasmática,** una corrección que habitualmente no se tiene en cuenta.

El **líquido intersticial** es un **ultrafiltrado** de plasma: tiene casi la misma composición que el plasma, excepto las proteínas plasmáticas y los elementos formes. Para entender por qué el líquido intersticial contiene pocas proteínas y ningún elemento forme, recuérdese que se forma por filtración a través de las paredes capilares (v. cap. 4). Los poros de la pared capilar permiten el paso libre de agua y solutos pequeños, pero estos poros no son lo bastante grandes para permitir el paso de proteínas o células grandes. También hay pequeñas diferencias en las concentraciones de cationes y aniones pequeños entre el líquido intersticial y el plasma, explicadas por el **efecto de Gibbs-Donnan** de las proteínas plasmáticas de carga negativa (v. cap. 1). El efecto de Gibbs-Donnan predice que el plasma tendrá una concentración ligeramente superior de cationes pequeños (p. ej., Na^+) que el líquido intersticial, y una concentración ligeramente inferior de aniones pequeños (p. ej., Cl^-).

MEDIR LOS VOLÚMENES DE LOS COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORALES

En los humanos, los volúmenes de los compartimentos de líquidos corporales se miden con el **método de dilución.** El principio básico de este método es que un marcador se distribuirá por los compartimentos de líquidos corporales según sus características físicas. Por ejemplo, un azúcar de gran peso molecular como el **manitol** no puede atravesar las membranas celulares y se distribuirá por el LEC, pero no por el LIC. Por tanto, el manitol es un marcador del volumen de LEC. En cambio, el **agua pesada** (p. ej., D_2O) se distribuirá por todas partes y se utiliza como marcador del agua corporal total.

Para medir los volúmenes de los compartimentos de líquidos corporales según el método de dilución se siguen los siguientes pasos:

1. **Identificación de un marcador adecuado.** Los marcadores se seleccionan según sus características físicas (tabla 6-1). Los marcadores para el **agua corporal total** son sustancias que se distribuyen allí donde hay agua. Estas sustancias incluyen agua pesada (p. ej., D_2O y agua tritiada [THO]) y antipirina (o fenazona), una sustancia muy liposoluble. Los marcadores para el **volumen de LEC** son sustancias que se distribuyen por el LEC pero no atraviesan las membranas celulares. Estas sustancias incluyen azúcares de gran peso molecular como manitol e inulina y aniones de gran peso molecular como el sulfato. Los marcadores para el **volumen plasmático** son sustancias que se distribuyen por el plasma pero no por el líquido intersticial, porque son demasiado grandes para atravesar las paredes capilares. Estas sustancias incluyen la albúmina radiactiva y el azul de Evan, un colorante que se une a la albúmina.

   Los volúmenes de LIC y líquido intersticial no pueden medirse directamente porque no existen marcadores exclusivos de estos compartimentos. Por tanto, el volumen de LIC y de líquido intersticial se mide indirectamente. El **volumen de LIC** es la diferencia de volumen entre el agua corporal total y el LEC. El **volumen de líquido intersticial** es la diferencia entre el volumen de LEC y de plasma.

2. **Inyección de una cantidad conocida de marcador.** La cantidad de marcador inyectado en la sangre se mide en miligramos (mg), milimoles (mmol) o unidades de radiactividad (p. ej., milicurios [mCi]).

Tabla 6-1 Resumen de los compartimentos de líquidos corporales

Compartimento de líquidos corporales	Porcentaje de peso corporal	Fracción de ACT	Marcador
ACT	60 %*	1,0	D_2O, THO, antipirina
LEC	20 %	$\frac{1}{3}$	Sulfato, manitol, inulina
LIC	40 %	$\frac{2}{3}$	ACT-LEC
Plasma	4 %	$\frac{1}{12}\left(\frac{1}{4}\text{de LEC}\right)$	Albúmina sérica radioyodada (RISA), azul de Evan
Líquido intersticial	16 %	$\frac{1}{4}\left(\frac{3}{4}\text{ de LEC}\right)$	LEC-plasma

ACT, agua corporal total; D_2O, agua pesada; LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular; THO, agua tritiada.
*El intervalo de valores normales del agua corporal total es del 50 al 70 % del peso corporal.

3. **Equilibrio y medición de la concentración plasmática.** Se deja que el marcador se equilibre en los líquidos corporales, se corrige cualquier pérdida urinaria durante el período de equilibrio y luego se mide la concentración del marcador en el plasma.
4. **Cálculo del volumen del compartimento de líquidos corporales.** Dado que se conoce la *cantidad* de marcador presente en el cuerpo (es decir, la diferencia entre la cantidad inyectada originalmente y la cantidad excretada por la orina) y que se mide la *concentración,* el volumen de distribución del marcador puede calcularse de la siguiente forma:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Cantidad}}{\text{Concentración}}$$

donde

$$\text{Volumen} = \text{Volumen de distribución (l)}$$

o

$$\text{Volumen del compartimento de líquidos corporales (l)}$$

$$\text{Cantidad} = \text{Cantidad de marcador inyectado} - \text{Cantidad excretada (mg)}$$

$$\text{Concentración} = \text{Concentración en plasma (mg/l)}$$

PROBLEMA. Un hombre de 65 kg está participando en una investigación en la que es necesario conocer los volúmenes de sus compartimentos de líquidos corporales. Para medirlos, se le inyectan 100 mCi de D_2O y 500 mg de manitol. Durante un período de equilibrio de 2 h, se excreta el 10 % de D_2O y el 10 % de manitol por la orina. Después de llegar al equilibrio, la concentración plasmática de D_2O es de 0,213 mCi/100 ml y la de manitol es de 3,2 mg/100 ml. *¿Cuál es el agua corporal total, el volumen de LEC y el volumen de LIC? ¿Es el agua corporal total del hombre adecuada a su peso?*

SOLUCIÓN. El agua corporal total puede calcularse a partir del volumen de distribución de D_2O, y el volumen de LEC, a partir del volumen de distribución del manitol. El volumen de LIC no puede medirse directamente, pero puede obtenerse de la diferencia entre el agua corporal total y el volumen de LEC.

$$\begin{aligned}\text{Agua corporal total} &= \frac{\text{Cantidad de } D_2O \text{ inyectada} - \text{Cantidad de } D_2O \text{ excretada}}{\text{Concentración de } D_2O}\\ &= \frac{100\,\text{mCi} - (10\,\%\text{ de }100\,\text{mCi})}{0{,}213\,\text{mCi}/100\,\text{ml}}\\ &= \frac{90\,\text{mCi}}{0{,}213\,\text{mCi}/100\,\text{ml}}\\ &= \frac{90\,\text{mCi}}{2{,}13\,\text{mCi}}\\ &= 42{,}3\,\text{l}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volumen de LEC} &= \frac{\text{Cantidad de manitol inyectado} - \text{Cantidad de manitol excretado}}{\text{Concentración de manitol}}\\ &= \frac{500\,\text{mg} - (10\,\%\text{ de }500\,\text{mg})}{3{,}2\,\text{mg}/100\,\text{ml}}\\ &= \frac{450\,\text{mg}}{3{,}2\,\text{mg}/100\,\text{ml}}\\ &= \frac{450\,\text{mg}}{32\,\text{mg/l}}\\ &= 14{,}1\,\text{l}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volumen de LIC} &= \text{Agua corporal total} - \text{Volumen de LEC}\\ &= 42{,}3\,\text{l} - 14{,}1\,\text{l}\\ &= 28{,}2\,\text{l}\end{aligned}$$

El agua corporal total del hombre es de 42,3 l, que es el 65,1 % de su peso corporal (42,3 l son aproximadamente 42,3 kg; 42,3 kg/65 kg = 65,1 %). Este porcentaje se encuentra dentro del intervalo normal del 50-70 % del peso corporal.

DESPLAZAMIENTOS DE AGUA ENTRE COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORALES

La distribución normal del agua corporal total se ha descrito antes en este capítulo y en el capítulo 1. Sin embargo, hay diversas alteraciones que, ya sea afectando al equilibrio de solutos o de agua, provocan el desplazamiento de agua *entre* los compartimentos de líquidos corporales. Entre las alteraciones que hay que considerar se encuentran la diarrea, la deshidratación grave, la insuficiencia suprarrenal, la infusión de suero salino isotónico, una ingesta elevada de cloruro sódico (NaCl) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). En este apartado se ofrece un enfoque sistemático para entender las alteraciones comunes del equilibrio de líquidos.

Para entender los desplazamientos de líquidos entre los compartimentos de líquidos corporales se necesitan los siguientes principios clave. Le recomendamos que aprenda y comprenda estos principios.

1. El **volumen** de un compartimento de líquidos corporales depende de la cantidad de soluto que contiene. Por ejemplo, el volumen del LEC se determina por su contenido de soluto total. Dado que el catión mayor del LEC es el Na^+ (y sus aniones acompañantes, Cl^- y HCO_3^-), el volumen de LEC se determina por la *cantidad* de NaCl y bicarbonato sódico ($NaHCO_3$) que contiene.

2. La **osmolaridad** es la concentración de partículas osmóticamente activas expresada en miliosmoles por litro (mOsm/l). En la práctica, la osmolaridad es igual a la osmolalidad (mOsm/kg de H_2O), porque 1 l de agua equivale a 1 kg de agua. El valor normal de la osmolaridad de los líquidos corporales es de **290 mOsm/l,** o para simplificar, 300 mOsm/l.

   La osmolaridad plasmática puede calcularse a partir de la concentración plasmática de Na^+, la concentración plasmática de glucosa y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), que son los principales solutos de LEC y plasma.

$$\text{Osmolaridad plasmática} = 2 \times \text{Na}^+ \text{ plasmático} + \frac{\text{glucosa}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2{,}8}$$

donde

$$\text{Osmolaridad plasmática} = \text{Osmolaridad plasmática (concentración osmolar total) en mOsm/l}$$

$$\text{Na}^+ = \text{Concentración plasmática de Na}^+ \text{ en mEq/l}$$

$$\text{Glucosa} = \text{Concentración plasmática de glucosa en mg/dl}$$

$$\text{BUN} = \text{Concentración de nitrógeno ureico en sangre en mg/dl}$$

La concentración de Na^+ se multiplica por dos porque el Na^+ debe estar equilibrado por una concentración igual de aniones. (En el plasma, estos aniones son Cl^- y HCO_3^-.) La concentración de glucosa en mg/dl se convierte en mOsm/l cuando se divide por 18. El BUN en mg/dl se convierte en mOsm/l cuando se divide por 2,8.

3. En estado de equilibrio, la **osmolaridad intracelular es igual a la osmolaridad extracelular.** Es decir, la osmolaridad es la misma en todos los líquidos corporales. Para mantener esta igualdad, el **agua se desplaza** libremente por las membranas celulares. Por tanto, si una alteración cambia la osmolaridad del LEC, el agua se desplazará por las membranas celulares para igualar la osmolaridad del LIC con la nueva osmolaridad del LEC. Después de un breve período de equilibrio (mientras se desplaza el agua), se alcanza un nuevo estado de equilibrio y las osmolaridades vuelven a ser iguales.

4. Se supone que solutos como **NaCl** y **$NaHCO_3$** y azúcares grandes como el **manitol** están confinados en el compartimento de LEC porque no atraviesan fácilmente las membranas celulares. Por ejemplo, si una persona ingiere una gran cantidad de NaCl, este NaCl se añadirá sólo al compartimento de LEC y el contenido total de solutos del LEC aumentará.

En la tabla 6-2 se enumeran las seis alteraciones de los líquidos corporales que se ilustran en la figura 6-5. Están agrupadas y nombradas según si afectan a la contracción o a la expansión del volumen y si comportan un aumento o un descenso de la osmolaridad de líquidos corporales.

Tabla 6-2 Alteraciones de los líquidos corporales

Tipo	Ejemplo	Volumen de LEC	Volumen de LIC	Osmolaridad	Hematocrito	Plasma (proteína)
Contracción isosmótica del volumen	Diarrea, quemadura	↓	S.C.	S.C.	↑	↑
Contracción hiperosmótica del volumen	Sudoración, fiebre, diabetes insípida	↓	↓	↑	S.C.	↑
Contracción hiposmótica del volumen	Insuficiencia suprarrenal	↓	↑	↓	↑	↑
Expansión isosmótica del volumen	Infusión de NaCl isotónico	↑	S.C.	S.C.	↓	↓
Expansión hiperosmótica del volumen	Ingesta elevada de NaCl	↑	↓	↑	↓	↓
Expansión hiposmótica del volumen	SIADH	↑	↑	↓	S.C.	↓

LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular; NaCl, cloruro sódico; S.C., sin cambios; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

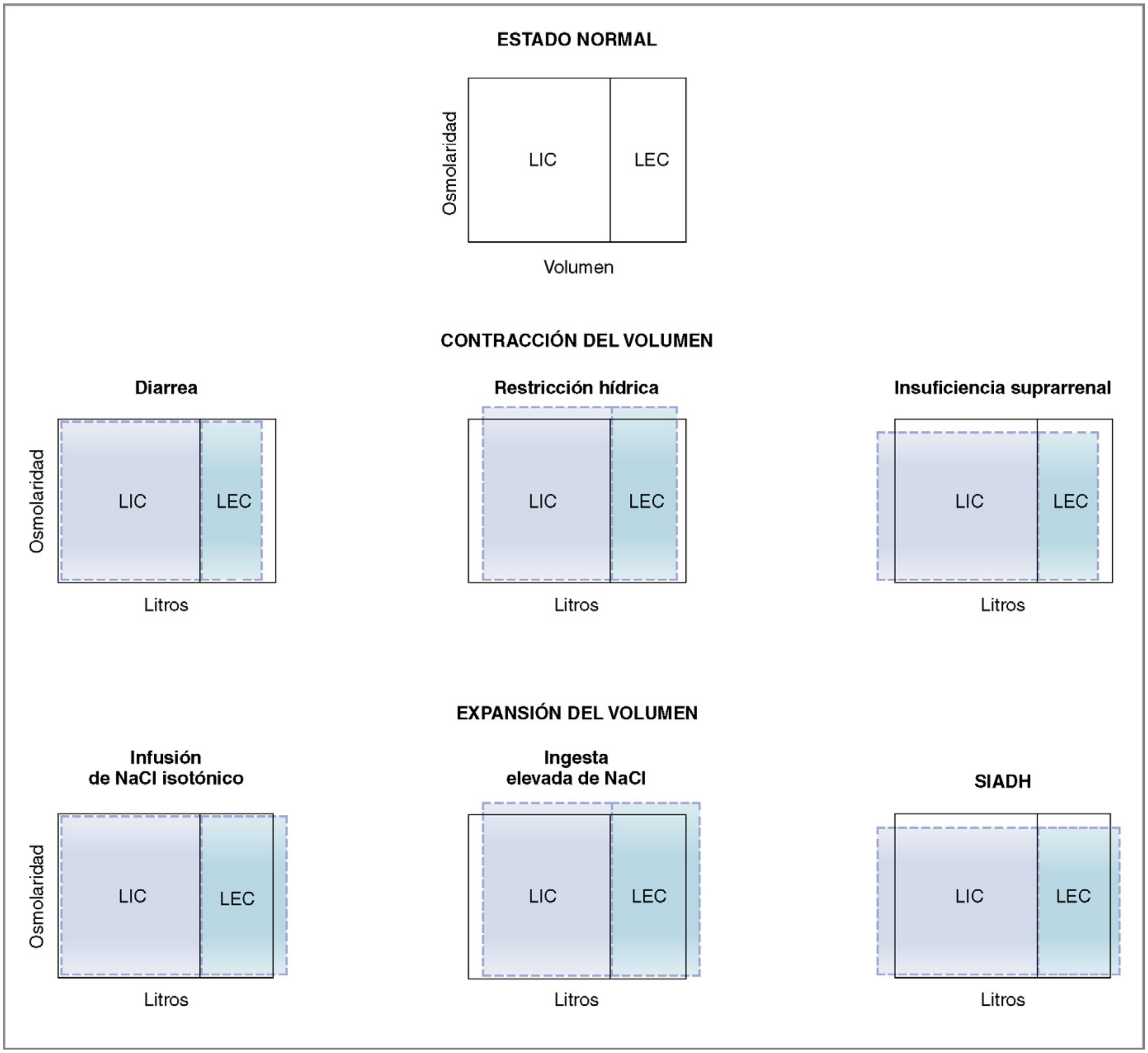

ESTADO NORMAL
Osmolaridad
LIC
LEC
Volumen
CONTRACCIÓN DEL VOLUMEN
Diarrea
Restricción hídrica
Insuficiencia suprarrenal
Osmolaridad
LIC
LEC
Litros
EXPANSIÓN DEL VOLUMEN
Infusión de NaCl isotónico
Ingesta elevada de NaCl
SIADH
Osmolaridad
LIC
LEC
Litros

Figura 6-5 **Desplazamientos de agua entre compartimentos de líquidos corporales.** La osmolaridad normal del líquido extracelular (LEC) y del líquido intracelular (LIC) se muestra mediante *líneas continuas*. Los cambios en el volumen y la osmolaridad en respuesta a varias alteraciones se muestran mediante *líneas discontinuas*. SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La **contracción del volumen** significa un *descenso* del volumen de LEC. La **expansión del volumen** significa un *aumento* del volumen de LEC. Los términos isosmótico, hiperosmótico e hiposmótico se refieren a la osmolaridad del LEC. Por tanto, una alteración **isosmótica** significa que no hay ningún cambio en la osmolaridad del LEC; una alteración **hiperosmótica** significa que hay un aumento en la osmolaridad del LEC, y una alteración **hiposmótica** significa que hay un descenso en la osmolaridad del LEC.

Para entender los fenómenos que se producen en estas alteraciones, deben seguirse tres pasos. Primero, identificar cualquier cambio que haya en el LEC (p. ej., ¿se añadió soluto al LEC? ¿Se perdió agua del LEC?). Segundo, decidir si ese cambio causará un aumento, un descenso o ningún cambio en la osmolaridad del LEC. Tercero, si hay un cambio en la osmolaridad del LEC, determinar si el agua se desplazará hacia el interior o el exterior de las células para restablecer la igualdad entre la osmolaridad del LEC y LIC. Si no hay ningún cambio en la osmolaridad del LEC, el agua no se desplazará. Si hay un cambio en la osmolaridad del LEC, entonces debe producirse un desplazamiento de agua.

Contracción isosmótica del volumen: diarrea

Una persona con diarrea pierde un gran volumen de líquido del tracto gastrointestinal. La osmolaridad del líquido que se pierde es aproximadamente igual a la del LEC, es isosmótica. Por tanto, la alteración en la diarrea es la

pérdida de líquido isosmótico del LEC. En consecuencia, el volumen de LEC disminuye, pero no se produce ningún cambio acompañante en la osmolaridad del LEC (porque el líquido perdido es isosmótico). Al no cambiar la osmolaridad del LEC, no es necesario que se desplace líquido a través de las membranas celulares y el volumen de LIC no cambia. En el nuevo estado de equilibrio, el volumen de LEC disminuye y las osmolaridades de LEC y LIC no cambian. El descenso del volumen de LEC significa que el volumen de sangre (un componente del LEC) también se reduce, por lo que disminuye la presión arterial.

Otras consecuencias de la diarrea incluyen el aumento del hematocrito y de la concentración de proteínas plasmáticas, que se explica por la pérdida de líquido isosmótico del compartimento del LEC. Los eritrocitos y las proteínas que se quedan en el componente vascular del LEC están concentrados debido a esta pérdida de líquido.

Contracción hiperosmótica del volumen: restricción hídrica

Una persona que se pierde en el desierto y que no puede beber agua pierde NaCl y agua por el sudor. Un dato importante, que no se manifiesta inmediatamente, es que el *sudor es hiposmótico* respecto al LEC; es decir, en comparación con los líquidos corporales, el sudor contiene relativamente más agua que soluto. Dado que **se pierde líquido hiposmótico** del LEC, el volumen de LEC disminuye y la osmolaridad del LEC aumenta. La osmolaridad del LEC es transitoriamente superior a la osmolaridad del LIC y esta diferencia de osmolaridad provoca el desplazamiento de agua del LIC al LEC. El agua fluirá hasta que aumente la osmolaridad del LIC y se iguale con la osmolaridad del LEC. Esta salida de agua de las células disminuye el volumen del LIC. En el nuevo estado de equilibrio, los volúmenes de LEC y LIC disminuirán y las osmolaridades de LEC y LIC aumentarán y se igualarán entre sí.

En la contracción hiperosmótica del volumen aumenta la concentración de proteínas plasmáticas, pero el hematocrito no cambia. La explicación de este aumento de la concentración de proteínas plasmáticas es sencilla: se pierde líquido del LEC y las proteínas plasmáticas que quedan, se concentran. Sin embargo, no es tan obvio por qué el hematocrito no cambia. La pérdida de líquido del LEC sólo aumentaría la concentración de eritrocitos y el hematocrito. Sin embargo, también se desplaza líquido en esta alteración: el agua pasa del LIC al LEC. Dado que los eritrocitos son *células,* el agua sale de ellos, disminuyendo su volumen. Por tanto, aumenta la concentración de eritrocitos, pero su volumen disminuye. Los efectos se compensan entre sí y el hematocrito no cambia.

¿Cuál es el estado final del volumen de LEC? ¿Disminuye (por la pérdida del volumen de LEC en el sudor), aumenta (por el paso de agua de LIC a LEC) o no cambia (porque suceden ambas cosas)? La figura 6-5 muestra que el volumen de LEC es inferior al normal, pero ¿por qué? Es complicado determinar el volumen de LEC en el nuevo estado de equilibrio porque, aunque se pierde volumen de LEC en el sudor, el agua también se desplaza del LIC al LEC. El siguiente problema muestra cómo determinar el nuevo volumen de LEC para responder a las preguntas planteadas:

PROBLEMA. Una mujer corre un maratón un día caluroso de septiembre y no bebe para reponer los volúmenes perdidos por el sudor. Se determina que ha perdido 3 l de sudor y que tiene una osmolaridad de 150 mOsm/l. Antes del maratón, tenía un agua corporal total de 36 l, un volumen de LEC de 12 l, un volumen de LIC de 24 l y una osmolaridad de líquidos corporales de 300 mOsm/l. Suponiendo que se alcanza un nuevo estado de equilibrio y que todo el soluto (es decir, NaCl) perdido procedía del LEC, ***¿cuál es el volumen y la osmolaridad del LEC después del maratón?***

SOLUCIÓN. Los valores antes del maratón serán los *antiguos* y los valores después del maratón, los *nuevos*. Para resolver este problema, calcule primero la nueva osmolaridad, porque será la misma en los líquidos corporales en el nuevo estado de equilibrio. Luego calcule el nuevo volumen de LEC a partir de la nueva osmolaridad.

Para calcular la ***nueva* osmolaridad,** calcule el número total de osmoles del cuerpo después de la pérdida de líquido por el sudor (Osmoles nuevos = Osmoles antiguos − Osmoles perdidos por el sudor). Luego divida los nuevos osmoles por la nueva agua corporal total para obtener la nueva osmolaridad. (No olvide que la nueva agua corporal total es 36 l *menos* los 3 l perdidos por el sudor.)

$$
\begin{aligned}
\text{Osmoles antiguos} &= \text{Osmolaridad} \times \text{Agua corporal total}\\
&= 300\ \text{mOsm/l} \times 36\ \text{l}\\
&= 10.800\ \text{mOsm}\\
\text{Osmoles perdidos en el sudor} &= 150\ \text{mOsm/l} \times 3\ \text{l}\\
&= 450\ \text{mOsm}\\
\textit{Nuevos}\ \text{osmoles} &= 10.800\ \text{mOsm} - 450\ \text{mOsm}\\
&= 10.350\ \text{mOsm}
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
\textit{Nueva}\ \text{osmolaridad} &= \frac{\text{Nuevos osmoles}}{\text{Nueva agua corporal total}}\\
&= \frac{10.350\ \text{mOsm}}{36\ \text{l} - 3\ \text{l}}\\
&= 313{,}6\ \text{mOsm/l}
\end{aligned}
$$

Para calcular el ***nuevo*** volumen de LEC, suponga que todo el soluto (NaCl) perdido por el sudor procede del LEC. Calcule los osmoles del nuevo LEC después de la pérdida, luego divida por la nueva osmolaridad (calculada antes) para obtener el nuevo volumen de LEC.

$$\begin{aligned}
\textit{Antiguos}\ \text{osmoles de LEC} &= 300\,\text{mOsm/l} \times 12\,\text{l} \\
&= 3.600\,\text{mOsm} \\
\textit{Nuevos}\ \text{osmoles de LEC} &= \text{Antiguos osmoles de LEC} \\
&\quad - \text{Osmoles perdidos por} \\
&\quad \text{el sudor} \\
&= 3.600\,\text{mOsm} - 450\,\text{mOsm} \\
&= 3.150\,\text{mOsm} \\
\textit{Nuevo}\ \text{volumen de LEC} &= \frac{\text{Nuevos osmoles de LEC}}{\text{Nueva osmolaridad}} \\
&= \frac{3.150\,\text{mOsm}}{313{,}6\,\text{mOsm/l}} \\
&= 10{,}0\,\text{l}
\end{aligned}$$

Para resumir los cálculos de este ejemplo, después del maratón la osmolaridad del LEC aumenta a 313,6 mOsm/l porque se pierde una solución hiposmótica del cuerpo (es decir, en el sudor se pierde relativamente más agua que soluto). Después del maratón, el volumen de LEC disminuye a 10 l (de los 12 l originales). Por tanto, parte (no todo) el volumen de LEC perdido por el sudor ha sido sustituido por el desplazamiento de agua del LIC al LEC. De no haberse producido este desplazamiento de agua, entonces el nuevo volumen de LEC habría sido aún menor (es decir, 9 l).

Contracción hiposmótica del volumen: insuficiencia suprarrenal

Una persona con insuficiencia suprarrenal sufre una deficiencia de varias hormonas, como la aldosterona, que normalmente favorece la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal y los túbulos colectores. Como resultado de la **deficiencia de aldosterona,** se excreta un exceso de NaCl por la orina. Puesto que el NaCl es un soluto del LEC, la osmolaridad del LEC disminuye. Transitoriamente, la osmolaridad del LEC es inferior a la del LIC, lo que provoca un desplazamiento de agua del LEC al LIC hasta que la osmolaridad de LIC disminuye al mismo nivel que la osmolaridad del LEC. En el nuevo estado de equilibrio, las osmolaridades de LEC y LIC serán inferiores a lo normal y se igualarán entre sí. Debido al desplazamiento de agua, el volumen de LEC disminuirá y el de LIC aumentará.

En la contracción hiposmótica del volumen, aumentará la concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito por el descenso del volumen de LEC. El hematocrito *también* aumenta por el desplazamiento de agua a los eritrocitos, aumentando el volumen celular.

Expansión isosmótica del volumen: infusión de NaCl

Una persona a la que se infunde NaCl isotónico presenta el cuadro clínico opuesto al de quien ha perdido líquido isotónico por diarrea. Dado que el NaCl es un soluto extracelular, toda la **solución isotónica de NaCl se añade al LEC,** provocando un aumento del volumen de LEC, pero ningún cambio en la osmolaridad del LEC. No se desplazará agua entre el LIC y el LEC porque no hay ninguna diferencia de osmolaridad entre los dos compartimentos. Por el aumento del volumen de LEC se producirá un descenso de la concentración de proteínas plasmáticas y del hematocrito (es decir, se diluirán).

Expansión hiperosmótica del volumen: ingesta elevada de NaCl

Una **ingesta de NaCl seco** (p. ej., comer una bolsa de patatas fritas) aumentará la cantidad total de soluto en el LEC. En consecuencia, aumenta la osmolaridad del LEC. Transitoriamente, la osmolaridad del LEC es más alta que la del LIC, lo que causa un desplazamiento de agua del LIC al LEC, reduciendo el volumen de LIC y aumentando el de LEC. En el nuevo estado de equilibrio, las osmolaridades de LEC y LIC serán mayores de lo normal y se igualarán entre sí. Por la salida de agua de las células, el volumen de LIC disminuirá y el de LEC aumentará.

En la expansión hiperosmótica del volumen, el aumento del volumen de LEC provocará un descenso de la concentración de proteínas plasmáticas y del hematocrito. El hematocrito *también* disminuirá por la salida de agua de los eritrocitos.

Expansión hiposmótica del volumen: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Una persona con un **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)** segrega cantidades inadecuadamente elevadas de hormona antidiurética (ADH), que promueve la reabsorción de agua en los túbulos colectores. Cuando las concentraciones de ADH son anormalmente elevadas, se reabsorbe demasiada agua y su exceso se retiene y se distribuye por el agua corporal total. El volumen de agua que se añade al LEC y LIC está en relación directa con sus volúmenes originales. Por ejemplo, si se reabsorben 3 l extras de agua en los túbulos colectores, se añadirá 1 l al LEC y 2 l al LIC (porque el LEC es una tercera parte y el LIC dos terceras partes del agua corporal total). En comparación con el estado normal, los volúmenes de LEC y LIC aumentarán y las osmolaridades de LEC y LIC disminuirán.

En la expansión hiposmótica del volumen, la concentración de proteínas plasmáticas disminuye por la dilución. Sin embargo, el hematocrito no cambia por dos efectos compensatorios: la concentración de eritrocitos disminuye por la dilución, pero su volumen aumenta por la entrada de agua a las células.

Aclaramiento renal

El aclaramiento es un concepto general que describe la velocidad a la que se eliminan (o aclaran) las sustancias del plasma. Por tanto, el término aclaramiento corporal total significa la velocidad total de eliminación de una sustancia en todos los órganos; aclaramiento hepático significa la velocidad de eliminación por el hígado y aclaramiento renal significa la velocidad de eliminación por los riñones. El concepto de aclaramiento renal se introduce en este punto porque se utiliza en varios conceptos básicos de la fisiología renal explicados a lo largo del capítulo. Como consulta, véanse las tablas de abreviaturas comunes (tabla 6-3) y ecuaciones de uso habitual (tabla 6-4).

Por definición, el **aclaramiento renal** es el volumen de plasma que, a su paso por los riñones, queda totalmente libre de una sustancia por unidad de tiempo. A mayor aclaramiento renal, más plasma queda libre de la sustancia. Las sustancias con los aclaramientos renales más altos pueden eliminarse totalmente en un único paso de la sangre a través de los riñones; las sustancias con los aclaramientos renales más bajos no se eliminan.

La ecuación del aclaramiento renal es la siguiente:

$$C = \frac{[O]_x \times \dot{V}}{[P]_x}$$

donde

C = Aclaramiento (ml/min)
$[O]_x$ = Concentración urinaria de sustancia X (mg/ml)
$\dot{V}$ = Flujo de orina por minuto (ml/min)
$[P]_x$ = Concentración plasmática de sustancia X (mg/ml)

Por tanto, el aclaramiento renal es el cociente entre la excreción urinaria ($[O]_x \times \dot{V}$) y la concentración plasmática. Para una concentración plasmática dada, el aclaramiento renal de una sustancia aumenta a medida que aumenta la excreción urinaria. De nuevo, las unidades de aclaramiento son volumen por unidad de tiempo (p. ej., ml/min; l/h; l/día), que significa el volumen de plasma eliminado de la sustancia por unidad de tiempo.

ACLARAMIENTO DE VARIAS SUSTANCIAS

Puede calcularse el aclaramiento renal de cualquier sustancia. Según las características de la sustancia y su control renal, el aclaramiento puede oscilar entre 0 y más de 600 ml/min. Por ejemplo, el aclaramiento renal de la **albúmina** es de aproximadamente 0 porque, en general, la albúmina no es filtrada a través de los capilares glomerulares. El aclaramiento renal de la **glucosa** también es 0, aunque por una razón diferente: la glucosa es filtrada y luego es completamente reabsorbida hacia el torrente circulatorio. Otras sustancias como Na^+, urea, fosfato y Cl^- tienen aclaramientos mayores de 0 porque son filtradas y reabsorbidas en parte. La **inulina,** un polímero de la fructosa, es un caso especial, ya que se filtra libremente a través de los capilares glomerulares, pero no se reabsorbe ni se segrega; por tanto, su aclaramiento mide la tasa de filtración glomerular. Ácidos orgánicos como el **ácido *para*-aminohipúrico (PAH)** tienen los aclaramientos más altos de todas las sustancias porque son filtrados y segregados.

ÍNDICES DE ACLARAMIENTO

La **inulina** tiene propiedades exclusivas y, en consecuencia, es la única sustancia cuyo aclaramiento es exactamente igual a la tasa de filtración glomerular (TFG). La

Tabla 6-3 Abreviaturas usadas habitualmente en fisiología renal

Estructura	Abreviatura	Significado	Unidades y/o valor normal
Riñón			
	C	Aclaramiento	ml/min
	[O]	Concentración urinaria	mg/ml
	[P]	Concentración plasmática	mg/ml
	$\dot{V}$	Flujo de orina	ml/min
	TFG	Tasa de filtración glomerular	120 ml/min
	FPR	Flujo plasmático renal	660 ml/min
	FSR	Flujo sanguíneo renal	1.200 ml/min
Nefrona			
	[LT]	Concentración en líquido tubular	mg/ml
	$[LT/P]_x$	Concentración de x en líquido tubular respecto a la concentración de x en plasma	Ninguna
	$[LT/P]_{inulina}$	Concentración de inulina en líquido tubular respecto a la concentración de inulina en plasma	Ninguna
	$[LT/P]_x/[LT/P]_{inulina}$	Fracción de carga filtrada restante en el líquido tubular o excreción fraccionada	Ninguna

Tabla 6-4 Ecuaciones utilizadas comúnmente en fisiología renal

Nombre	Ecuación	Unidades	Comentarios
Aclaramiento	$C_x = \frac{[O]_x \dot{V}}{[P]_x}$	ml/min	x es cualquier sustancia
Índice de aclaramiento	$\text{Índice de aclaramiento} = \frac{C_x}{C_{inulina}}$	Ninguna	También significa excreción fraccionada de x
Flujo plasmático renal	$FPR = \frac{[O]_{PAH} \dot{V}}{[AR]_{PAH} - [VR]_{PAH}}$	ml/min	
Flujo plasmático renal efectivo	$\text{FPR efectivo} = \frac{[O]_{PAH} \dot{V}}{[P]_{PAH}}$	ml/min	Subestima el FPR en un 10%; es igual a C_{PAH}
Flujo sanguíneo renal	$FSR = \frac{FPR}{1 - Hct}$	ml/min	1 menos Hct es la fracción del volumen sanguíneo que es plasma
Tasa de filtración glomerular	$TFG = \frac{[O]_{inulina} \dot{V}}{[P]_{inulina}}$	ml/min	Igual a $C_{inulina}$
Fracción de filtración	$FF = \frac{TFG}{FPR}$	Ninguna	
Carga filtrada	Carga filtrada = TFG × $[P]_x$	mg/min	
Tasa de excreción	$\text{Excreción} = \dot{V} \times [O]_x$	mg/min	
Tasa de reabsorción o secreción	Reabsorción o secreción = Carga filtrada − Excreción	mg/min	Si *positiva,* reabsorción neta Si *negativa,* secreción neta
Aclaramiento de agua libre	$C_{H_2O} = \dot{V} - Cosm$	ml/min	Si *positivo,* se excreta agua libre Si *negativo*, se reabsorbe agua libre

inulina se filtra libremente por los capilares glomerulares, pero una vez filtrada, no se reabsorbe ni segrega. Por tanto, la cantidad de inulina filtrada será idéntica a la cantidad de inulina excretada. Por estas razones, la inulina es una sustancia de referencia llamada **marcador glomerular.**

El aclaramiento de cualquier sustancia (x) puede compararse con el aclaramiento de la inulina y se expresa como el **índice de aclaramiento.** Por tanto,

$$\text{Índice de aclaramiento} = \frac{C_x}{C_{inulina}}$$

Los significados de varios valores del índice de aclaramiento son los siguientes:

- $C_x/C_{inulina} = 1{,}0$. El aclaramiento de x es igual al aclaramiento de inulina. La sustancia también debe ser un marcador glomerular (se filtra, pero no se reabsorbe ni se segrega).
- $C_x/C_{inulina} < 1{,}0$. El aclaramiento de x es inferior al aclaramiento de inulina. *O bien* la sustancia no es filtrada *o* es filtrada y posteriormente reabsorbida. Por ejemplo, la albúmina no es filtrada y el aclaramiento de albúmina es inferior al aclaramiento de inulina. Los aclaramientos de Na^+, Cl^-, HCO_3^-, fosfato, urea, glucosa y aminoácidos son también menores que el aclaramiento de inulina porque estas sustancias son filtradas y luego reabsorbidas.
- $C_x/C_{inulina} > 1{,}0$. El aclaramiento de x es superior al aclaramiento de inulina. La sustancia es filtrada y segregada. Ejemplos de sustancias cuyos aclaramientos son mayores que los de la inulina son ácidos y bases orgánicos y, bajo algunas condiciones, K^+.

PROBLEMA. En un período de 24 h se recogen 1,44 l de orina de un hombre al que se infunde inulina. En la orina, la [inulina] es de 150 mg/ml y la [Na^+] es de 200 mEq/l. En el plasma, la [inulina] es de 1 mg/ml y la [Na^+] es de 140 mEq/l. *¿Cuál es el índice de aclaramiento de Na^+ y qué importancia tiene este valor?*

SOLUCIÓN. El índice de aclaramiento de Na^+ es el aclaramiento de Na^+ respecto al aclaramiento de inulina. La ecuación de aclaramiento de cualquier sustancia es $C = [O] \times \dot{V}/[P]$. Todos los valores se indican en la descripción, aunque debe calcularse el flujo de orina ($\dot{V}$).

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \text{Volumen de orina/tiempo} \\ &= 1{,}44\ \text{l}/24\ \text{h} \\ &= 1.440\ \text{ml}/1.440\ \text{min} \\ &= 1{,}0\ \text{ml/min} \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
C_{Na^+} &= \frac{[O]_{Na^+} \times \dot{V}}{[P]_{Na^+}} \\
&= \frac{200\,\text{mEq/l} \times 1\,\text{ml/min}}{140\,\text{mEq/l}} \\
&= 1{,}43\,\text{ml/min} \\
C_{\text{inulina}} &= \frac{[O]_{\text{inulina}} \times \dot{V}}{[P]_{\text{inulina}}} \\
&= \frac{150\,\text{mg/ml} \times 1\,\text{ml/min}}{1\,\text{mg/ml}} \\
&= 150\,\text{ml/min} \\
\frac{C_{Na^+}}{C_{\text{inulina}}} &= \frac{1{,}43\,\text{ml/min}}{150\,\text{ml/min}} \\
&= 0{,}01 \text{ o } 1\,\%
\end{aligned}
$$

El índice de aclaramiento calculado del Na^+ de 0,01 (o 1 %) ofrece abundante información sobre el control renal del Na^+. Dado que el Na^+ es filtrado libremente por los capilares glomerulares, también debe ser reabsorbido extensamente por el túbulo renal, haciendo que su aclaramiento sea mucho menor que el de inulina. El índice de aclaramiento de 0,01 significa que sólo se excreta un 1 % del Na^+ filtrado. Es decir, debe haberse reabsorbido el 99 % del Na^+ filtrado.

Flujo sanguíneo renal

Los riñones reciben alrededor del 25 % del gasto cardíaco, un valor que se encuentra entre los más elevados de todos los sistemas orgánicos. Por tanto, en una persona con un gasto cardíaco de 5 l/min, el flujo sanguíneo renal (FSR) es de 1,25 o 1.800 l/día. Estas altas tasas de FSR no sorprenden a la luz del papel esencial que tienen los riñones en mantener el volumen y la composición de los líquidos corporales.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Igual que en el flujo sanguíneo de cualquier órgano, el FSR (Q) es directamente proporcional al **gradiente de presión** (ΔP) entre la arteria renal y la vena renal, e inversamente proporcional a la **resistencia** (R) de la vasculatura renal. (Recuérdese del capítulo 4 que $Q = \Delta P/R$ y también que la resistencia depende principalmente de las arteriolas.) Sin embargo, los riñones son excepcionales en el sentido de que hay *dos grupos de arteriolas,* aferentes y eferentes. El principal mecanismo para cambiar el flujo sanguíneo es cambiando la resistencia arteriolar. En el riñón, esto puede conseguirse cambiando la resistencia arteriolar aferente y/o la resistencia arteriolar eferente (tabla 6-5).

- **Sistema nervioso simpático y catecolaminas circulantes.** Las arteriolas aferentes y eferentes están inervadas por fibras nerviosas simpáticas que producen **vasoconstricción** por activación de los **receptores α_1.** Sin embargo, puesto que hay bastantes más receptores α_1 en las arteriolas aferentes, un aumento de la actividad nerviosa simpática produce un descenso del FSR y de la TFG. Los efectos del sistema nervioso simpático sobre la resistencia vascular renal pueden apreciarse si se consideran las respuestas a la hemorragia. Recuérdese del capítulo 4 que la pérdida de sangre y el descenso resultante de la presión arterial provocan un aumento del flujo de salida simpático al corazón y los vasos sanguíneos mediante el mecanismo barorreceptor. Cuando este aumento de actividad simpática activa los receptores α_1 renales, existe una vasoconstricción de las arteriolas aferentes que reducen el FSR y la TFG. Por tanto, el sistema cardiovascular intentará elevar la presión arterial, incluso a expensas del flujo sanguíneo, a los riñones.

Tabla 6-5 Vasoconstrictores y vasodilatadores renales

Vasoconstrictores	Vasodilatadores
Nervios simpáticos (catecolaminas)	PGE_2
Angiotensina II	PGI_2
Endotelina	Óxido nítrico Bradicinina Dopamina

PG, prostaglandina.

- **Angiotensina II.** La angiotensina II es un potente vasoconstrictor de las arteriolas aferentes y eferentes. El efecto de la angiotensina sobre el FSR está claro: contrae los dos grupos de arteriolas, aumenta la resistencia y disminuye el flujo sanguíneo. Sin embargo, la **arteriola eferente** es más sensible a la angiotensina II que la aferente y esta diferencia en la sensibilidad tiene consecuencias por su efecto en la TFG (v. la explicación sobre la regulación de la TFG). Brevemente, las concentraciones bajas de angiotensina II producen un *aumento de la TFG* al contraer las arteriolas eferentes, mientras que concentraciones altas de angiotensina II producen un *descenso de la TFG* al contraer las arteriolas aferentes y eferentes. En caso de **hemorragia,** la pérdida de sangre reduce la presión arterial, que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La concentración elevada de angiotensina II, junto al aumento de la actividad nerviosa simpática, contrae las arteriolas aferentes y eferentes, y reduce el FSR y la TFG.

- **Prostaglandinas.** Varias prostaglandinas (p. ej., prostaglandina E_2 y prostaglandina I_2) se producen localmente en los riñones y causan la **vasodilatación** de las arteriolas aferentes y eferentes. Los mismos estímulos que activan el sistema nervioso simpático y aumentan las concentraciones de angiotensina II en la hemorragia también activan la producción local renal de prostaglandinas. Aunque estas acciones pueden parecer contradictorias, los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas protegen claramente el FSR. Por tanto, las prostaglandinas modulan la vasoconstricción producida por el sistema nervioso simpático y la angiotensina II. Sin resistencia, esta vasoconstricción puede causar una importante reducción del FSR, provocando una insuficiencia renal. Los **fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** inhiben la síntesis de prostaglandinas y, por tanto, interfieren en los efectos protectores de las prostaglandinas sobre la función renal después de una hemorragia.

- **Dopamina.** Es un precursor de la noradrenalina que tiene acciones selectivas sobre las arteriolas en varios lechos vasculares. En concentraciones bajas, la dopamina *dilata* las arteriolas cerebrales, cardíacas, esplácnicas y renales y *contrae* las arteriolas del músculo esquelético y cutáneas. Por tanto, puede administrarse una dosis baja de dopamina para tratar la **hemorragia** por su efecto protector (vasodilatador) sobre el flujo sanguíneo de varios órganos críticos, como los riñones.

AUTORREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El FSR se autorregula con un amplio intervalo de presiones arteriales medias (P_a) (fig. 6-6). La presión arterial renal puede oscilar entre 80 y 200 mmHg, aunque el FSR se mantendrá constante. El FSR disminuye sólo cuando la presión arterial renal se sitúa por debajo de 80 mmHg. La única forma de mantener esta constancia del flujo sanguíneo ante una presión arterial cambiante es variando la resistencia de las arteriolas. Por tanto, cuando la presión arterial renal aumenta o disminuye, la resistencia renal debe aumentar o disminuir proporcionalmente (recuérdese que $Q = \Delta P/R$).

En la autorregulación renal, se cree que la resistencia se controla principalmente en la arteriola aferente, más que en la arteriola eferente. No se conoce totalmente el **mecanismo de autorregulación.** Está claro que el sistema nervioso autónomo *no* interviene, porque un riñón denervado (p. ej., trasplantado) se autorregula tan bien como un riñón intacto. Las principales teorías que explican la autorregulación renal son un mecanismo miógeno y una retroalimentación tubuloglomerular.

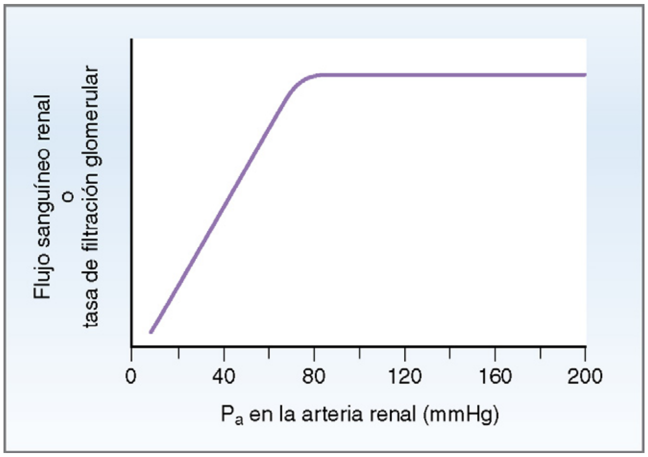


Figura 6-6 Autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. P_a, presión en la arteria renal.

- **Hipótesis miógena.** Establece que un aumento de la presión arterial estira los vasos sanguíneos, provocando una contracción refleja del músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo (v. cap. 4). El mecanismo de la contracción inducida por estiramiento comporta la apertura de **canales de calcio (Ca^{2+}) activados por estiramiento** en las membranas celulares del músculo liso. Al abrirse estos canales, entra más Ca^{2+} en las células del músculo liso vascular, causando más tensión en la pared del vaso sanguíneo. Esta hipótesis explica la autorregulación del FSR de la siguiente forma: los aumentos de la presión arterial renal estiran las paredes de las arteriolas aferentes, que responden contrayéndose. La contracción arteriolar aferente aumenta la resistencia arteriolar aferente y el aumento de la resistencia compensa el aumento de la presión arterial, y el FSR se mantiene constante.

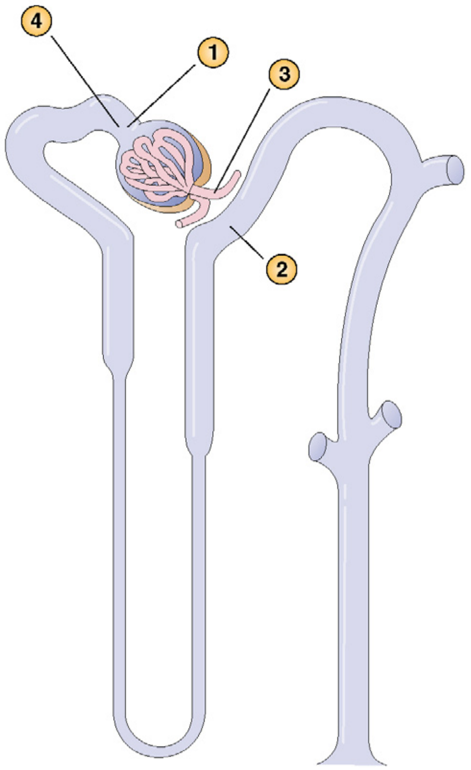
- **Retroalimentación tubuloglomerular.** La retroalimentación tubuloglomerular también es un mecanismo de autorregulación (fig. 6-7), que se explica a continuación: al aumentar la presión arterial renal, lo hacen también el FSR y la TFG. El aumento de la TFG genera un incremento de la liberación de solutos y agua a la región de la mácula densa del túbulo distal inicial, que detecta alguno de los componentes de la carga aumentada liberada. La mácula densa, que es parte del aparato yuxtaglomerular, responde a la mayor carga liberada con la secreción de una sustancia vasoactiva que contrae las arteriolas aferentes. La vasoconstricción local de las arteriolas aferentes normaliza el FSR y la TFG; es decir, hay una autorregulación.

  Respecto al mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, quedan dos preguntas por responder: (1) *¿qué componente del líquido tubular es detectado por la mácula densa?* Los candidatos son Na^+, Cl^-, Ca^{2+} o la osmolaridad total. (2) *¿Qué sustancia vasoactiva es segregada por el aparato yuxtaglomerular para actuar localmente en las arteriolas aferentes?* Aquí, los candidatos son la adenosina, las prostaglandinas y las cininas.

MEDICIÓN DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL Y DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El flujo *plasmático* renal (FPR) puede calcularse a partir del aclaramiento de un ácido orgánico, el **ácido *para*-aminohipúrico (PAH).** El flujo *sanguíneo* renal (FSR) se calcula a partir del FPR y del hematocrito.

RETROALIMENTACIÓN TUBULOGLOMERULAR



Paso	Fenómeno
①	↑ FSR, ↑ TFG
②	↑ Liberación de soluto al aparato yuxtaglomerular (detectado por la mácula densa)
③	↑ Resistencia de la arteriola aferente
④	↓ FSR, ↓ TFG

Figura 6-7 Mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. FSR, flujo sanguíneo renal; TFG, tasa de filtración glomerular.

Medición del flujo plasmático renal: principio de Fick

Según el **principio de Fick,** la cantidad de una sustancia que entra en un órgano es igual a la cantidad de sustancia que sale del mismo (suponiendo que la sustancia no es sintetizada ni degradada por el órgano). Aplicado al riñón, el principio de Fick dice que la cantidad de una sustancia que entra en el riñón por la arteria renal es igual a la cantidad de sustancia que deja el riñón por la vena renal *más* la cantidad excretada por la orina (fig. 6-8).

El PAH es la sustancia utilizada para medir el FPR con el principio de Fick y los fundamentos son estos:

$$\text{Cantidad de PAH que entra en el riñón} = \text{Cantidad de PAH que sale del riñón}$$

$$\text{Cantidad de PAH que entra en el riñón} = [\text{AR}]_{\text{PAH}} \times \text{FPR}$$

$$\text{Cantidad de PAH que sale del riñón} = [\text{VR}]_{\text{PAH}} \times \text{FPR} + [\text{O}]_{\text{PAH}} \times \dot{\text{V}}$$

PRINCIPIO DE FICK PARA MEDIR EL FPR

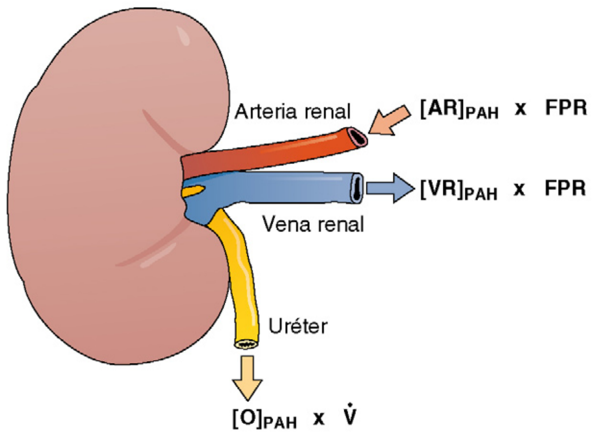


Figura 6-8 Medición del flujo plasmático renal por el principio de Fick. [AR], concentración en la arteria renal; FPR, flujo plasmático renal; [O], concentración urinaria; PAH, ácido *para*-aminohipúrico; [VR], concentración en la vena renal.

Si sustituimos,

$$[AR]_{PAH} \times FPR = [VR]_{PAH} \times FPR + [O]_{PAH} \times \dot{V}$$

Si resolvemos para el FPR,

$$FPR = \frac{[O]_{PAH} \times \dot{V}}{[AR]_{PAH} - [VR]_{PAH}}$$

donde

FPR = Flujo plasmático renal
$[O]_{PAH}$ = [PAH] en orina
$\dot{V}$ = Flujo de orina
$[AR]_{PAH}$ = [PAH] en arteria renal
$[VR]_{PAH}$ = [PAH] en vena renal

Las siguientes características hacen al PAH la sustancia ideal para medir el FPR: (1) No es sintetizado ni metabolizado por el riñón. (2) No altera el FPR. (3) Los riñones extraen (eliminan) gran parte del PAH de la sangre arterial renal mediante una combinación de filtración y secreción. En consecuencia, casi todo el PAH que entra en el riñón por la arteria renal se excreta por la orina, dejando muy poco en la vena renal. Dado que la concentración de PAH en la vena renal es de casi 0, el denominador de la ecuación previa ($[AR]_{PAH}$ – $[VR]_{PAH}$) es grande y, por tanto, puede medirse con precisión. Para ampliar en mayor detalle este punto, compárese una sustancia como la glucosa, que *no* se elimina de la sangre arterial renal. La sangre de la vena renal tendrá la misma concentración de glucosa que la sangre de la arteria renal y el denominador de la ecuación será 0, lo que no es matemáticamente permisible. Está claro que la glucosa no puede utilizarse para medir el FPR. (4) Aparte del riñón, ningún órgano elimina el PAH, de forma que la concentración de PAH en la arteria renal es igual a la concentración de PAH en cualquier vena periférica. Es fácil obtener una muestra de sangre venosa periférica, lo que no sucede con la sangre arterial renal.

Medición del flujo plasmático renal efectivo: aclaramiento de ácido para-aminohipúrico

En el apartado anterior se explica la medición del flujo plasmático renal *real,* que comporta la infusión de PAH y la obtención de muestras de orina y sangre de la arteria y la vena renales. En humanos, es difícil, si no imposible, obtener muestras de sangre de los vasos renales. Sin embargo, a partir de las propiedades del PAH, pueden hacerse ciertas simplificaciones para medir el FPR *efectivo,* que se aproxima al FPR *real* en un 10%.

La primera simplificación es **asumir que la $[VR]_{PAH}$ es 0.** Es una suposición razonable, porque la mayor parte del PAH que entra en el riñón por la arteria renal se excreta por la orina, por los procesos combinados de filtración y secreción. La segunda simplificación es que la **$[AR]_{PAH}$ es igual a la concentración de PAH en cualquier vena periférica,** de la que es fácil obtener una muestra. Con estas modificaciones, la ecuación del FPR pasa a ser

$$FPR\ efectivo = \frac{[O]_{PAH} \times \dot{V}}{[P]_{PAH}} = C_{PAH}$$

donde

FPR efectivo = Flujo plasmático renal efectivo (ml/min)
$[O]_{PAH}$ = Concentración urinaria de PAH (mg/ml)
$\dot{V}$ = Flujo de orina (ml/min)
$[P]_{PAH}$ = Concentración plasmática de PAH (mg/ml)
C_{PAH} = Aclaramiento de PAH (ml/min)

Por tanto, en la forma simplificada, el FPR *efectivo* es igual al aclaramiento de PAH. El FPR efectivo subestima el FPR *real* en aproximadamente un 10% porque la $[VR]_{PAH}$ no es de 0, sino de *casi 0*. La $[VR]_{PAH}$ no es de 0 porque una pequeña fracción del FPR se suministra al tejido renal que no interviene en la filtración y secreción de PAH (p. ej., tejido adiposo renal, cápsula renal). El PAH no se eliminará de esta porción del FPR y el PAH contenido en ese flujo de sangre vuelve a la vena renal.

Medición del flujo sanguíneo renal

El FSR se calcula a partir del FPR y el hematocrito (Hct). La fórmula para calcular el FSR es la siguiente:

$$FSR = \frac{FPR}{1 - Hct}$$

donde

FSR = Flujo sanguíneo renal (ml/min)
FPR = Flujo plasmático renal (ml/min)
Hct = Hematocrito

Por tanto, el FSR es el FPR dividido por 1 menos el **hematocrito,** donde éste es la fracción del volumen de sangre ocupada por los eritrocitos y **1 – hematocrito** es la fracción del volumen sanguíneo ocupado por el plasma.

PROBLEMA. Un hombre con un flujo de orina de 1 ml/min tiene una concentración plasmática de PAH de 1 mg%, una concentración urinaria de PAH de 600 mg% y un hematocrito de 0,45. *¿Cuál es su FSR?*

SOLUCIÓN. Dado que no se dan los valores de las concentraciones de PAH en la arteria y la vena renales, no puede calcularse el FPR *real* (ni el FSR real). Sin embargo, el FPR *efectivo* puede calcularse a partir del aclaramiento de PAH, luego puede calcularse el FSR efectivo con el hematocrito. Recuérdese que *mg%* significa mg/100 ml.

$$
\begin{aligned}
\text{FPR efectivo} &= C_{PAH}\\
&= \frac{[O]_{PAH} \times \dot{V}}{[P]_{PAH}}\\
&= \frac{600\ \text{mg}/100\ \text{ml} \times 1\ \text{ml/min}}{1\ \text{mg}/100\ \text{ml}}\\
&= 600\ \text{ml/min}\\
\text{FPR efectivo} &= \frac{\text{FPR efectivo}}{1-\text{Hct}}\\
&= \frac{600\ \text{ml/min}}{1-0{,}45}\\
&= \frac{600\ \text{ml/min}}{0{,}55}\\
&= 1.091\ \text{ml/min}
\end{aligned}
$$

Filtración glomerular

La filtración glomerular es el primer paso en la formación de orina. A medida que entra sangre renal a los capilares glomerulares, una parte de la misma es filtrada hacia el espacio de Bowman, la primera parte de la nefrona. El líquido filtrado es similar al líquido intersticial y se llama **ultrafiltrado.** Dicho líquido contiene agua y todos los pequeños solutos de la sangre, pero no contiene proteínas ni elementos formes. Las fuerzas encargadas de la filtración glomerular son similares a las que funcionan en los capilares sistémicos (las fuerzas de Starling, v. cap. 4). Sin embargo, hay diferencias en las características y la superficie de la barrera del capilar glomerular, haciendo que las tasas de filtración glomerular sean mucho más elevadas que las tasas de filtración en los capilares sistémicos.

CARACTERÍSTICAS DE LA BARRERA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Las características físicas de la pared del capilar glomerular determinan la tasa de filtración glomerular y las características del filtrado glomerular. Estas características determinan *qué* se filtra y *cuánto* se filtra en el espacio de Bowman.

Capas del capilar glomerular

La figura 6-9 muestra las principales características de un capilar glomerular a aproximadamente 30.000 aumentos. Empezando en el lumen capilar y desplazándose hacia el espacio de Bowman, las tres capas (que se explican en los siguientes apartados) forman la pared del capilar glomerular.

ENDOTELIO

La capa de células endoteliales tiene poros de 70 a 100 nanómetros (nm) de diámetro. Dado que estos poros son relativamente grandes, los solutos fluidos disueltos y las proteínas plasmáticas son filtrados a través de esta capa de la barrera del capilar glomerular. Por otro lado, los poros no son lo bastante grandes como para que puedan filtrarse por ellos los elementos formes.

MEMBRANA BASAL

La membrana basal tiene tres capas. La **lámina rara interna** se fusiona con el endotelio; la **lámina densa** está en el centro de la membrana basal y la **lámina rara externa** se fusiona con la capa de células epiteliales. Esta membrana basal multicapa no permite la filtración de proteínas plasmáticas y, por tanto, es la barrera más importante del capilar glomerular.

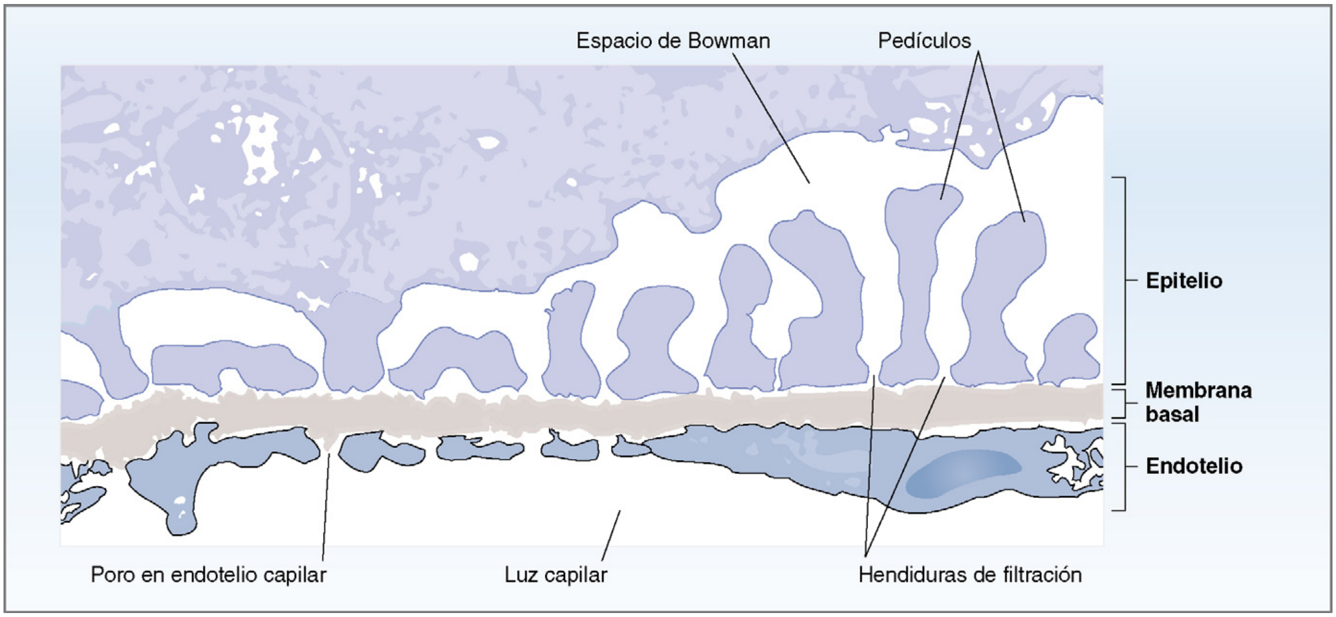


Figura 6-9 Estructura de la pared capilar glomerular.

EPITELIO

La capa de células epiteliales consta de células especializadas llamadas **podocitos** que están unidas a la membrana basal por **pedículos.** Entre ellos están las **hendiduras de filtración,** de 25 a 60 nm de diámetro, conectadas por finos diafragmas. Debido al tamaño relativamente pequeño de las hendiduras de filtración, la capa epitelial (además de la membrana basal) también es una barrera importante a la filtración.

Carga negativa en la barrera del capilar glomerular

Además de las barreras de tamaño a la filtración determinadas por los diversos poros y hendiduras, otra característica de la barrera glomerular es la presencia de **glucoproteínas cargadas negativamente.** Estas cargas negativas fijas están en el endotelio, en la lámina rara interna y externa de la membrana basal, en los podocitos y los pedículos y en las hendiduras de filtración del epitelio. Una consecuencia de estas cargas negativas fijas es que añaden un componente electrostático a la filtración. Los solutos cargados positivamente serán atraídos por las cargas negativas de la barrera y se filtrarán más fácilmente; los solutos cargados negativamente serán repelidos por las cargas negativas de la barrera y se filtrarán menos fácilmente.

Para solutos pequeños como el Na^+, el K^+, el Cl^- o HCO_3^-, el efecto de la carga sobre la filtración del soluto no es importante. Independientemente de la carga, los solutos pequeños se filtran libremente por la barrera glomerular. Sin embargo, para solutos grandes como las proteínas plasmáticas, la carga no altera la filtración porque los diámetros moleculares de estos solutos más grandes son similares a los diámetros de los poros y las hendiduras. Por ejemplo, a pH fisiológico, las proteínas plasmáticas tienen una carga negativa neta y su filtración estará restringida por su tamaño molecular *y* por las cargas negativas que recubren la barrera glomerular. En ciertas enfermedades glomerulares, se eliminan las cargas negativas de la barrera, aumentando la filtración de proteínas plasmáticas y causando **proteinuria.**

Además, el efecto de la carga sobre la filtración de solutos grandes se ha demostrado en ratas midiendo la tasa de filtración de una serie de moléculas de dextrano de diferentes tamaños (radios moleculares) y con diferentes cargas netas. Para un radio molecular dado, había un dextrano neutro, un dextrano cargado negativamente (aniónico) y un dextrano cargado positivamente (catiónico). A cualquier radio molecular, el dextrano catiónico fue el más filtrable, el dextrano aniónico, el menos filtrable y el dextrano neutro estaba en el medio. Los cationes fueron atraídos por las cargas negativas en los poros, los aniones fueron repelidos y las moléculas neutras no se vieron afectadas.

FUERZAS DE STARLING A TRAVÉS DE LOS CAPILARES GLOMERULARES

Igual que en los capilares sistémicos, las presiones que dirigen el movimiento de líquido a través de la pared glomerular son las presiones o fuerzas de Starling. Teóricamente, hay cuatro presiones de Starling: dos presiones hidrostáticas (una en sangre capilar y una en líquido intersticial) y dos presiones oncóticas (una en sangre capilar y una en líquido intersticial). Al aplicar estas presiones a los capilares glomerulares, hay una pequeña modificación: se considera que la presión oncótica del espacio de Bowman (similar al líquido intersticial) es 0 porque no hay filtración de proteínas.

Ecuación de Starling

El movimiento de líquido a través de la pared del capilar glomerular es la filtración glomerular. Está guiada por las presiones de Starling a través de la pared y, suponiendo que la presión oncótica del espacio de Bowman sea 0, se describe con la **ecuación de Starling:**

$$TFG = K_f\,[(P_{CG} - P_{EB}) - \pi_{CG}]$$

donde

TFG = **Tasa de filtración glomerular [(ml/min)]**
K_f = **Conductancia hidráulica (ml/min · mmHg)**
o
Coeficiente de filtración (ml/min · mmHg)
P_{CG} = **Presión hidrostática en el capilar glomerular (mmHg)**
P_{EB} = **Presión hidrostática en el espacio de Bowman (mmHg)**
π_{CG} = **Presión oncótica en el capilar glomerular (mmHg)**

Se describe cada uno de los siguientes parámetros de la ecuación de Starling como se aplica a los capilares glomerulares:

- **K_f o coeficiente de filtración.** Es la permeabilidad al agua o la conductancia hidráulica de la pared del capilar glomerular. Los dos factores que contribuyen al K_f son la permeabilidad al agua por unidad de superficie y la superficie total. El K_f de los capilares glomerulares es más de 100 veces mayor que el de los capilares sistémicos (p. ej., capilares del músculo esquelético) por la combinación de una mayor superficie total y una mayor permeabilidad intrínseca al agua de la barrera. La consecuencia de este K_f extremadamente alto es que se filtra mucho más líquido por los capilares glomerulares que por otros capilares (es decir, la TFG es de 180 l/día).
- **P_{CG} o presión hidrostática en los capilares glomerulares.** Es una fuerza que favorece la filtración. En comparación con los capilares sistémicos, la P_{CG} es relativamente elevada (45 mmHg). En los capilares sistémicos, la presión hidrostática disminuye a lo largo del capilar; en los capilares glomerulares, se mantiene constante en toda la longitud.
- **P_{EB} o presión hidrostática en el espacio de Bowman.** Es una fuerza que se opone a la filtración. El origen

de esta presión (10 mmHg) es el líquido presente en el lumen de la nefrona.

- **π_{CG} o presión oncótica en los capilares glomerulares.** Es otra fuerza que se opone a la filtración. La π_{CG} está determinada por la concentración de proteínas en la sangre capilar glomerular. La π_{CG} *no se mantiene constante* a lo largo del capilar, sino que aumenta progresivamente a medida que se filtra líquido fuera del capilar. Al final la π_{CG} aumenta hasta el punto que la presión neta de ultrafiltración es 0 y la filtración glomerular se detiene (equilibrio de filtración).

Es decir, la tasa de filtración glomerular es el producto de K_f y la presión neta de ultrafiltración. La **presión neta de ultrafiltración,** la fuerza impulsora, es la suma algebraica de las tres presiones de Starling (omitiendo la presión oncótica en el espacio de Bowman). En los capilares glomerulares, la presión neta de ultrafiltración **siempre favorece la filtración,** de forma que el movimiento de fluido siempre va hacia *fuera* de los capilares. A mayor presión neta, mayor tasa de filtración glomerular.

La figura 6-10 muestra una representación de las tres presiones de Starling, cada una de ellas es una flecha. La *dirección* de la flecha indica si la presión favorece la filtración fuera del capilar o la absorción hacia el interior del capilar. El *tamaño* de la flecha indica la magnitud relativa de la presión. El valor numérico de la presión (en mmHg) tiene un *signo positivo* si la presión favorece la filtración y un *signo negativo* si la presión favorece la absorción. La presión neta de ultrafiltración, que es la fuerza impulsora, es la suma algebraica de las tres presiones.

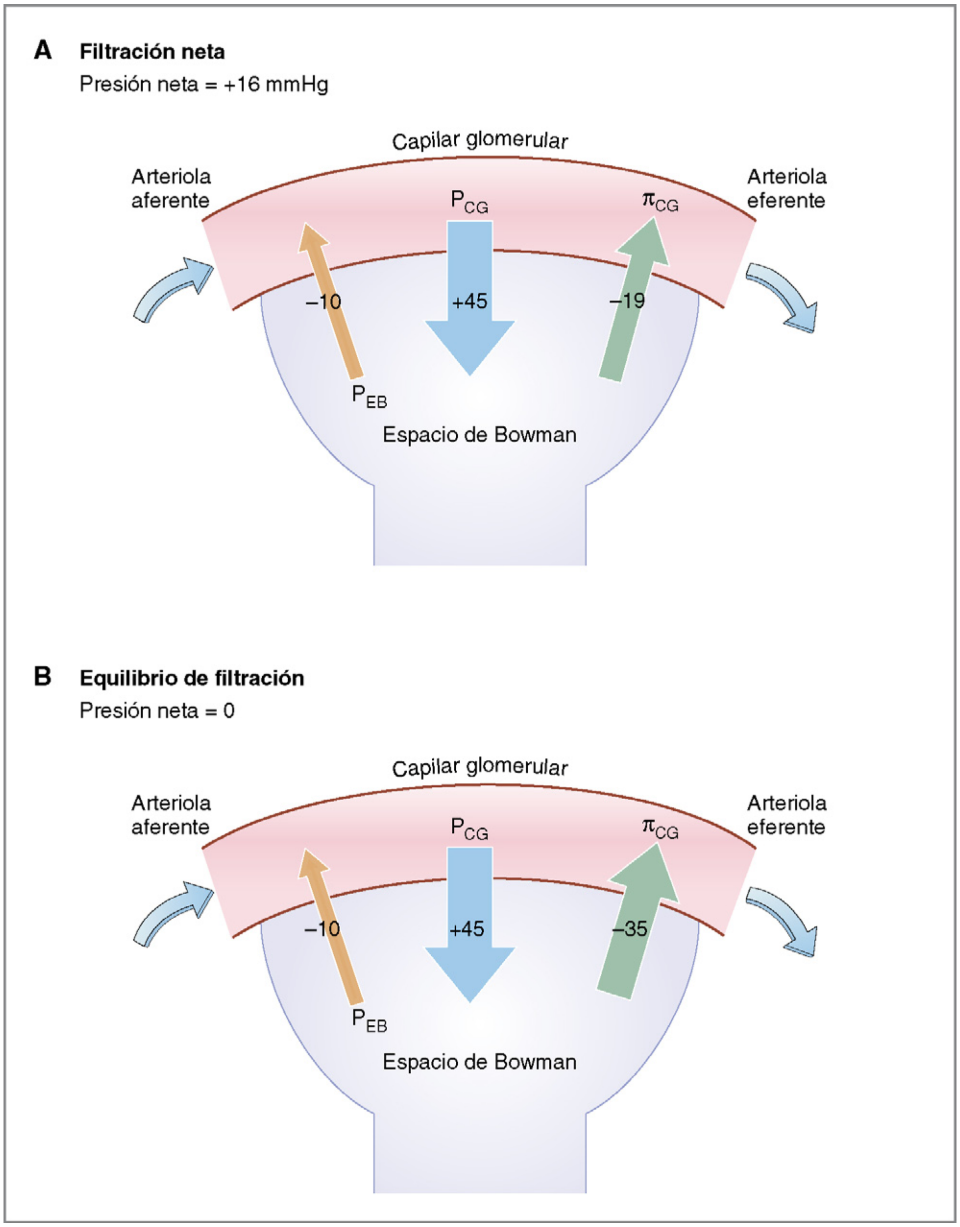

A
Filtración neta
Presión neta = +16 mmHg
Capilar glomerular
Arteriola aferente
Arteriola eferente
P_CG
π_CG
–10
+45
–19
P_EB
Espacio de Bowman
B
Equilibrio de filtración
Presión neta = 0
Capilar glomerular
Arteriola aferente
Arteriola eferente
P_CG
π_CG
–10
+45
–35
P_EB
Espacio de Bowman

Figura 6-10 Fuerzas de Starling a través de los capilares glomerulares. A, Filtración neta; **B**, equilibrio de filtración. Las *flechas* muestran la dirección de las presiones de Starling; los números son la magnitud de la presión (mmHg); los signos + muestran presiones que favorecen la filtración; los signos – muestran presiones que se oponen a la filtración. P_{CG}, presión hidrostática en el capilar glomerular; P_{EB}, presión hidrostática en el espacio de Bowman; π_{CG}, presión oncótica en el capilar glomerular.

La figura 6-10A muestra el perfil de las presiones de Starling al **inicio del capilar glomerular.** Al principio del capilar glomerular, la sangre acaba de llegar de la arteriola aferente y aún no se ha producido la filtración. La suma de las tres presiones de Starling o la presión neta de ultrafiltración, es de + 16 mmHg; por tanto, la presión neta de ultrafiltración favorece claramente la filtración.

La figura 6-10B muestra las tres presiones de Starling al **final del capilar glomerular.** En este punto, la sangre se ha filtrado extensamente y está a punto de salir del capilar glomerular para entrar en la arteriola eferente. La suma de las tres presiones de Starling ahora es cero. Dado que la ultrafiltración neta es cero, no puede producirse ninguna filtración, un punto llamado **equilibrio de filtración.** De forma práctica, el equilibrio de filtración normalmente se produce al final del capilar glomerular.

Una pregunta importante a plantear es *¿qué hace que se produzca el equilibrio de filtración?* En otras palabras, *¿qué presión de Starling ha cambiado para que la presión neta de ultrafiltración sea cero?* Para responder a esta pregunta, comparar las presiones de Starling al principio del capilar glomerular con las del final del capilar. La única presión que cambia es la π_{CG}, la presión oncótica de la sangre capilar glomerular. A medida que se filtra líquido hacia fuera del capilar glomerular, las proteínas se quedan atrás y la concentración de proteínas y la π_{CG} aumentan. Al final del capilar glomerular, la π_{CG} ha aumentado hasta el punto en que la presión neta de ultrafiltración es 0. (Una cuestión relacionada es que la sangre que abandona los capilares glomerulares se convertirá en sangre capilar peritubular que tiene, por tanto, una presión oncótica alta [π_c], que se convierte en una fuerza impulsora para la reabsorción en el túbulo proximal de la nefrona.) La P_{CG} no disminuye a lo largo de los capilares glomerulares, como sucede en los capilares sistémicos. La diferencia en los capilares glomerulares es la presencia de un segundo grupo de arteriolas, las arteriolas eferentes. La constricción de las arteriolas eferentes impide el descenso de P_{CG} que si no se produciría a medida que el líquido fuera filtrado a lo largo de los capilares glomerulares.

Cambios en las presiones de Starling

La TFG depende de la presión neta de ultrafiltración que, a su vez, depende de la suma de las presiones de Starling en la pared del capilar glomerular. Por tanto, debe quedar claro que los cambios en la TFG pueden producirse por cambios en cualquiera de las presiones de Starling (tabla 6-6).

- **Los cambios en la PCG** son consecuencia de cambios en la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes. Por razones aparentes, los cambios en la TFG se producen en direcciones opuestas, según la arteriola afectada. El mecanismo subyacente de este fenómeno se muestra en la figura 6-11.

  La figura 6-11A muestra la **constricción de la arteriola aferente,** en la que aumenta la resistencia arteriolar aferente. Como se espera ante una constricción arteriolar, el FPR disminuye. La TFG también disminuye porque, al fluir menos sangre hacia el interior del capilar glomerular, la P_{CG} disminuye, reduciendo la presión neta de ultrafiltración. Entre los ejemplos se incluyen los efectos del **sistema nervioso simpático** y las *concentraciones elevadas* de angiotensina II.

Tabla 6-6 Efecto de los cambios en las fuerzas de Starling sobre el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular y la fracción de filtración

Efecto	**FPR**	**TFG**	**Fracción de filtración (TFG/FPR)**
Constricción de la arteriola aferente	↓	↓	S.C.
Constricción de la arteriola eferente	↓	↑	↑
Aumento de la concentración de proteínas plasmáticas	S.C.	↓	↓
Disminución de la concentración de proteínas plasmáticas	S.C.	↑	↑
Constricción del uréter	S.C.	↓	↓

FPR, flujo plasmático renal; S.C., sin cambios; TFG, tasa de filtración glomerular.

  La figura 6-11B muestra la **constricción de la arteriola eferente,** en la que aumenta la resistencia arteriolar eferente. El efecto de la constricción arteriolar en el FPR es igual que en la constricción de la arteriola aferente (disminuye), aunque el efecto en la TFG sea opuesto (aumenta). La TFG aumenta porque se impide que la sangre abandone el capilar glomerular, provocando un aumento de la P_{CG} y de la presión neta de ultrafiltración. Un ejemplo es el efecto de las concentraciones *bajas* de **angiotensina II.**

  Los efectos de la **angiotensina II** en el FPR y la TFG tienen consecuencias importantes. Aunque la angiotensina II contrae las arteriolas aferentes y eferentes, demuestra preferencia por estas últimas. Por tanto, una concentración baja de angiotensina II tiene un gran efecto constrictor en las arteriolas eferentes y un pequeño efecto constrictor en las aferentes, provocando un descenso del FPR y un aumento de la TFG. Una concentración mayor de angiotensina II (como la que se observa en respuesta a una hemorragia) tiene un pronunciado efecto constrictor sobre las arteriolas eferentes y un efecto constrictor medio sobre las aferentes, causando un descenso del FPR y un descenso menor de la TFG. Por tanto, con concentraciones bajas y altas de angiotensina II, por su efecto preferente sobre las arteriolas eferentes, la TFG está «protegida» o «preservada» en caso de vasoconstricción. Los **inhibidores de la**

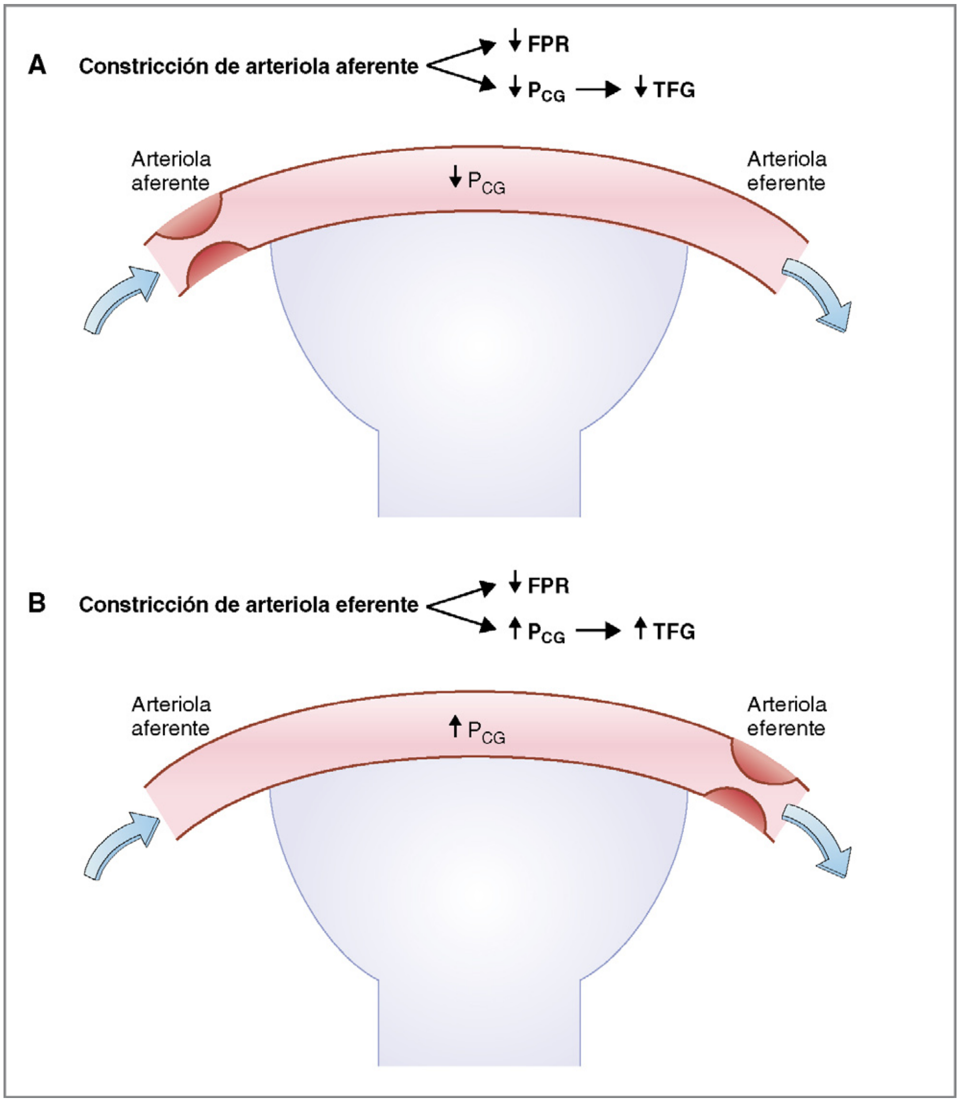


Figura 6-11 Efectos de la constricción de arteriolas aferente (A) y eferente (B) sobre el flujo plasmático renal (FPR) y la tasa de filtración glomerular (TFG). P_{CG}, presión hidrostática en el capilar glomerular.

enzima convertidora de angiotensina (ECA) bloquean la producción de angiotensina II y compensan o eliminan su efecto protector sobre la TFG.

- Los **cambios en la π_{CG}** se producen por cambios en la concentración de proteínas plasmáticas. Por tanto, un aumento en la concentración de proteínas plasmáticas hace **aumentar la π_{CG},** que disminuye la presión neta de ultrafiltración y la TFG. Por otro lado, el descenso de la concentración de proteínas plasmáticas (p. ej., síndrome nefrótico, en el que se pierden grandes cantidades de proteína por la orina) **disminuyen la π_{CG},** que aumenta la presión neta de ultrafiltración y la TFG.
- Los **cambios en la P_{EB}** pueden producirse por una obstrucción del flujo de orina (p. ej., un cálculo ureteral o una constricción de un uréter). Por ejemplo, si el **uréter está constreñido,** la orina no puede pasar del uréter a la vejiga, haciendo que la orina vuelva al riñón. Por consiguiente, la presión hidrostática en las nefronas aumentará hasta el espacio de Bowman, causando un aumento de la P_{EB} que disminuye la presión neta de ultrafiltración, reduciendo la TFG.

MEDICIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La TFG se mide por el aclaramiento de **un marcador glomerular,** que tiene las tres características siguientes: (1) Debe filtrarse libremente a través de los capilares glomerulares, sin restricción de tamaño o carga. (2) No puede ser reabsorbido ni segregado por el túbulo renal. (3) Cuando se infunde, no puede alterar la TFG. Por tanto, las propiedades del marcador glomerular ideal difieren de las de un marcador usado para medir el FPR (es decir, el PAH).

Aclaramiento de inulina

El marcador glomerular ideal es la **inulina,** un polímero de fructosa con un peso molecular de unos 5.000 daltons. La inulina no se une a las proteínas plasmáticas, no está cargada y tiene un tamaño molecular que le permite **filtrarse libremente** por la pared del capilar glomerular. Una vez filtrada, la inulina es totalmente inerte en el túbulo renal: **No es reabsorbida ni segregada** por las células tubulares renales. Por tanto, la cantidad de inulina filtrada por los capilares glomerulares es exactamente igual a la cantidad de inulina excretada por la orina.

El aclaramiento de inulina es igual a la TFG, expresado en la siguiente ecuación:

$$\text{TFG} = \frac{[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}}{[\text{P}]_{\text{inulina}}} = \text{C}_{\text{inulina}}$$

donde

TFG = Tasa de filtración glomerular (ml/min)
$[\text{O}]_{\text{inulina}}$ = Concentración urinaria de inulina (mg/ml)
$[\text{P}]_{\text{inulina}}$ = Concentración plasmática de inulina (mg/ml)
$\dot{\text{V}}$ = Flujo de orina (ml/min)
$\text{C}_{\text{inulina}}$ = Aclaramiento de inulina (ml/min)

Deben señalarse varios puntos adicionales sobre el uso de la inulina para medir la TFG: (1) La inulina no es una sustancia endógena y, por tanto, debe infundirse por vía intravenosa. (2) El numerador de la fracción, $[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}$, es igual a la tasa de excreción de inulina. (3) Los cambios en la concentración plasmática de inulina *no alteran la TFG,* aunque un examen de la ecuación podría llevar a la conclusión opuesta. Por ejemplo, un aumento de la concentración plasmática de inulina (por infusión de más inulina) *no* reduce la TFG, según la lógica siguiente: al aumentar la concentración plasmática de inulina, la cantidad de inulina filtrada también aumenta, lo mismo que la cantidad de inulina excretada (es decir, $[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}$). Por tanto, numerador y denominador aumentan proporcionalmente y el valor calculado de la TFG no se altera. (4) La TFG (o el aclaramiento de inulina) tampoco se afecta por cambios en el flujo de orina, aunque un examen de la ecuación podría volver a llevar a la conclusión opuesta. Cuando el flujo de orina ($\dot{\text{V}}$) aumenta, la concentración urinaria de inulina, $[\text{O}]_{\text{inulina}}$, disminuye proporcionalmente por dilución. En consecuencia, el numerador ($[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}$) y el valor calculado de la TFG no se afectarán por este cambio en el flujo de orina, como se muestra en el siguiente problema:

PROBLEMA. A una mujer que accede a someterse a estudios renales en el Clinical Research Center se le infunde inulina para medir la TFG. Durante la medición, el flujo de orina se altera intencionadamente, haciéndole beber grandes cantidades de agua. La $[\text{P}]_{\text{inulina}}$ se mantiene constante a 1 mg/ml con una infusión. El flujo de orina y la $[\text{O}]_{\text{inulina}}$ antes y después de beber agua son los siguientes:

Antes de beber agua	Después de beber agua
$[\text{O}]_{\text{inulina}}$ = 100 mg/ml	$[\text{O}]_{\text{inulina}}$ = 20 mg/ml
$\dot{\text{V}}$ = 1 ml/min	$\dot{\text{V}}$ = 5 ml/min

¿Cuál es el efecto del aumento del flujo de orina (producido por beber agua) sobre la TFG de la mujer?

SOLUCIÓN. Calcule la TFG a partir del aclaramiento de inulina antes y después de beber agua.

$$\begin{aligned}\text{TFG antes de beber agua} &= \frac{[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}}{[\text{P}]_{\text{inulina}}}\\ &= \frac{100\,\text{mg/ml} \times 1\,\text{ml/min}}{1\,\text{mg/ml}}\\ &= 100\,\text{ml/min}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{TFG \textit{después} de beber agua} &= \frac{[\text{O}]_{\text{inulina}} \times \dot{\text{V}}}{[\text{P}]_{\text{inulina}}}\\ &= \frac{20\,\text{mg/ml} \times 5\,\text{ml/min}}{1\,\text{mg/ml}}\\ &= 100\,\text{ml/min}\end{aligned}$$

A pesar de que el flujo de orina es claramente diferente en los dos estados, la TFG fue del todo constante. Dado que el flujo de orina aumentó de 1 a 5 ml/min, la $[\text{O}]_{\text{inulina}}$ disminuyó (por dilución) de 100 a 20 mg/ml (un cambio proporcional).

Otros marcadores de la tasa de filtración glomerular

La inulina es el único marcador glomerular perfecto; de los demás, ninguno lo es. La sustancia más parecida es la **creatinina,** que se filtra libremente por los capilares glomerulares, pero también se segrega en una pequeña cantidad. Por tanto, el aclaramiento de creatinina sobreestima ligeramente la TFG. Sin embargo, la comodidad de usar la creatinina compensa este pequeño error: la creatinina es una sustancia endógena (la inulina no lo es) y no debe infundirse para medir la TFG.

Para calcular la TFG pueden usarse el **nitrógeno ureico en sangre (BUN)** y la **concentración sérica de creatinina** porque la urea y la creatinina se filtran a través de los capilares glomerulares. Por tanto, cada sustancia depende del paso de filtración para poder excretarse por la orina. Cuando hay un descenso de TFG (p. ej., en la insuficiencia renal), el BUN y la creatinina sérica aumentan porque no se filtran adecuadamente.

La **contracción del volumen (hipovolemia)** disminuye la perfusión renal y, en consecuencia, disminuye la TFG **(azotemia prerrenal).** En la azotemia prerrenal, el BUN y la creatinina sérica aumentan por un descenso de la TFG. Sin embargo, debido a que la urea es reabsorbida y la creatinina no, el BUN aumenta más que la creatinina sérica; en la contracción del volumen, existe una mayor reabsorción proximal de todos los solutos, incluida la urea, que causa un mayor aumento del BUN. Por tanto, un indicador de la contracción del volumen (azotemia *prerrenal*) es un **cociente BUN/creatinina aumentado** a más de 20. En cambio, la insuficiencia renal por causas *renales* (p. ej., insuficiencia renal crónica) produce un aumento del BUN y de la creatinina sérica, pero no un aumento del cociente BUN/creatinina.

FRACCIÓN DE FILTRACIÓN

La fracción de filtración expresa la relación entre la tasa de filtración glomerular (TFG) y el flujo plasmático renal (FPR). La fracción de filtración se da en la siguiente ecuación:

$$\text{Fracción de filtración} = \frac{\text{TFG}}{\text{FPR}}$$

Es decir, la fracción de filtración es la fracción del FPR que se filtra por los capilares glomerulares. El valor de la fracción de filtración está normalmente alrededor de **0,20 o 20%.** Es decir, el 20% del FPR es filtrado y el 80% no lo es. El 80% del FPR que no es filtrado deja los capilares glomerulares por las arteriolas eferentes y se convierte en flujo sanguíneo capilar peritubular.

Como ejercicio, piense en el efecto de los cambios en la fracción de filtración sobre la concentración de proteínas y la presión oncótica (π_c) de la sangre peritubular capilar. Si la fracción de filtración aumentara (v. tabla 6-6), se filtraría relativamente más líquido fuera de la sangre glomerular capilar, dando lugar a un aumento mayor del habitual en la concentración de proteínas de la sangre capilar. Por tanto, los aumentos en la fracción de filtración aumentan la concentración de proteínas y la π_c de la sangre peritubular capilar (con consecuencias para el mecanismo reabsortivo en el túbulo proximal que se explica más adelante en este capítulo).

Reabsorción y secreción

La filtración glomerular da lugar a la producción de grandes cantidades (180 l/día) de ultrafiltrado de plasma. Si este ultrafiltrado se excretara inalterado, se perderían las siguientes cantidades por la orina al día: 180 l de agua, 25.200 mEq de Na^+, 19.800 mEq de Cl^-, 4.320 mEq de HCO_3^- y 14.400 mg de glucosa. Cada una de estas pérdidas representa una cantidad 10 veces mayor que la que se encuentra en *todo* el LEC. Por suerte, los mecanismos reabsortivos de las células epiteliales que revisten el túbulo renal devuelven estas sustancias a la circulación y al LEC. Además, los mecanismos de secreción en las células epiteliales eliminan ciertas sustancias de la sangre peritubular capilar y las añaden a la orina.

MEDICIÓN DE REABSORCIÓN Y SECRECIÓN

Los procesos de filtración, reabsorción y secreción se ilustran en la figura 6-12, con un capilar glomerular con sus arteriolas aferente y eferente que muestra la parte inicial de la nefrona (espacio de Bowman y el principio del túbulo contorneado proximal), revestida de células epiteliales. Cerca se encuentra un capilar peritubular, que nace de la arteriola eferente e irriga la nefrona.

- **Filtración.** Un líquido de tipo intersticial se filtra por el capilar glomerular hacia el espacio de Bowman. La cantidad de sustancia filtrada al espacio de Bowman por unidad de tiempo se denomina **carga filtrada.** El líquido en el espacio de Bowman y en el lumen de la nefrona se llama líquido tubular o líquido luminal.
- **Reabsorción.** El agua y numerosos solutos (p. ej., Na^+, Cl^-, HCO_3^-, glucosa, aminoácidos, urea, Ca^{2+}, Mg^{2+}, fosfato, lactato y citrato) son reabsorbidos del filtrado glomerular hacia la sangre capilar peritubular. Los mecanismos de reabsorción incluyen transportadores en las membranas de las células epiteliales renales. Como se ha señalado, si no se produjera la reabsorción, la mayoría de componentes del LEC se perdería rápidamente por la orina.
- **Secreción.** Algunas sustancias (p. ej., ácidos orgánicos, bases orgánicas, K^+) se segregan de la sangre peritubular capilar al líquido tubular. Por tanto, además de la filtración, la secreción proporciona un mecanismo para excretar sustancias por la orina. Igual que en la reabsorción, los mecanismos de secreción incluyen transportadores en las membranas de las células epiteliales que revisten la nefrona.
- **Excreción (o tasa de excreción).** Se refiere a la cantidad de una sustancia excretada por unidad de tiempo. La excreción es el resultado neto o la suma de los procesos de filtración, reabsorción y secreción. La tasa de excreción puede compararse con la carga filtrada para determinar si una sustancia se ha reabsorbido o segregado.

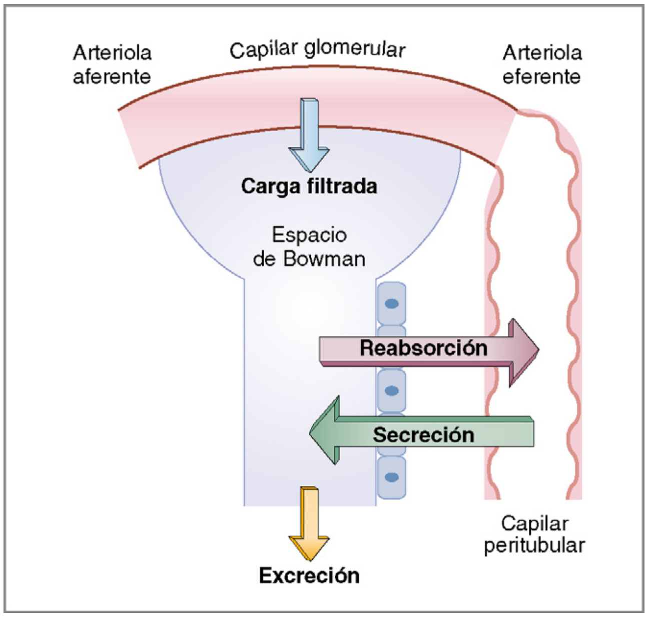


Figura 6-12 Procesos de filtración, reabsorción y secreción en una nefrona. La suma de los tres procesos es la excreción.

Para calcular la carga filtrada, la tasa de excreción y la tasa de reabsorción o secreción se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$\text{Carga filtrada} = \text{TFG} \times [\text{P}]_x$$

$$\text{Tasa de excreción} = \dot{V} \times [\text{O}]_x$$

$$\text{Tasa de reabsorción o secreción} = \text{Carga filtrada} - \text{Tasa de excreción}$$

En pocas palabras, la diferencia entre la carga filtrada y la tasa de excreción es la tasa de reabsorción neta o secreción neta. Si la carga filtrada es superior a la tasa de excreción, se ha producido la **reabsorción neta** de la sustancia. Si la carga filtrada es inferior a la tasa de excreción, se ha producido la **secreción neta** de la sustancia. Este tipo de cálculo se muestra en la figura 6-13; se exponen dos ejemplos: el de una sustancia que es reabsorbida y el de otra que es segregada.

La figura 6-13A ilustra el control renal del Na^+, un soluto que es filtrado libremente y es reabsorbido después. En este ejemplo, la carga filtrada de Na^+ es de 25.200 mEq/día (TFG × $[P]_{Na^+}$) y la tasa de excreción de Na^+ es de 100 mEq/día ($\dot{V}$ × $[O]_{Na^+}$). Dado que la carga filtrada de Na^+ es superior a la tasa de excreción, debe haber habido una **reabsorción neta de Na^+.** El riñón reabsorbe 25.100 mEq/día, que es un 99,4% de la carga filtrada (25.100 mEq/25.200 mEq).

La figura 6-13B muestra el control renal del PAH, un soluto filtrado y segregado después. En este ejemplo, la carga filtrada de PAH es de 18 g/día (TFG × $[P]_{PAH}$) y la tasa de excreción de PAH es de 54 g/día ($\dot{V}$ × $[O]_{PAH}$). Dado que la carga filtrada de PAH es inferior a la tasa de excreción, debe haber habido una **secreción neta de PAH** que representa 36 g/día (tasa de excreción − carga filtrada). En este ejemplo, la tasa de secreción del PAH es dos veces mayor que la carga filtrada original.

GLUCOSA: EJEMPLO DE REABSORCIÓN

La glucosa es filtrada a través de los capilares glomerulares y reabsorbida por las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. La reabsorción de glucosa es un proceso en dos pasos que incluye el **cotransporte de Na^+-glucosa** por la membrana luminal y el **transporte facilitado de glucosa** por la membrana peritubular. Dado que hay un número limitado de transportadores de glucosa, el mecanismo es saturable, es decir, tiene un **transporte máximo** o **T_m.**

Mecanismo celular de la reabsorción de glucosa

La figura 6-14 muestra el mecanismo celular de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal inicial. La membrana luminal de las células epiteliales está en contacto con el líquido tubular (lumen) y contiene el cotransportador de Na^+-glucosa. La membrana peritubular o la membrana basolateral de las células da a la sangre capilar peritubular y contiene la Na^+-K^+ ATPasa y el transportador facilitado de glucosa. En la reabsorción de glucosa del líquido tubular a la sangre capilar peritubular se producen los siguientes pasos:

1. La glucosa se mueve del líquido tubular a la célula con el **cotransportador de Na^+-glucosa** (llamado **SGLT**) en la membrana luminal. Dos iones Na^+ y una glucosa se unen a la proteína cotransportadora, la proteína gira en la membrana y Na^+ y glucosa se liberan al LIC. En este paso, la glucosa se transporta en contra de un gradiente electroquímico; la energía para este transporte *ascendente* de glucosa procede del movimiento *descendente* de Na^+.
2. El gradiente de Na^+ se mantiene por la Na^+-K^+ ATPasa en la membrana peritubular. Debido a que el ATP se usa *directamente* para dar energía a la Na^+-K^+ ATPasa e *indirectamente* para mantener el gradiente de Na^+, el cotransporte de Na^+-glucosa se llama **transporte activo secundario.**
3. La glucosa es transportada de la célula a la sangre capilar peritubular por **difusión facilitada.** En este paso, la glucosa se mueve a favor de su gradiente electroquímico y no necesita energía. Las proteínas que intervienen en la difusión facilitada de la glucosa se llaman **GLUT 1** y **GLUT 2**, que pertenecen a una familia mayor de portadores de glucosa.

Curva de titulación de la glucosa y T_m

Una **curva de titulación de la glucosa** muestra la relación entre la concentración plasmática de glucosa y su reabsorción (fig. 6-15). A modo comparativo, se muestran la carga filtrada de glucosa y su tasa de excreción en el mismo gráfico. La curva de titulación de la glucosa se obtiene experimentalmente mediante la infusión de glucosa y la medición de su tasa de reabsorción a medida que aumenta la concentración plasmática. Dicha curva se comprende mejor al examinar cada relación por separado y al considerar luego las tres relaciones juntas.

- **Carga filtrada.** La glucosa es filtrada libremente por los capilares glomerulares y la carga filtrada es el producto de la TFG por la concentración plasmática de glucosa (carga filtrada = TFG × $[P]_x$). Por tanto, al aumentar la concentración plasmática de glucosa, la carga filtrada aumenta linealmente.
- **Reabsorción.** En concentraciones plasmáticas de glucosa inferiores a 200 mg/dl, toda la glucosa filtrada puede reabsorberse por la abundancia de cotransportadores de Na^+-glucosa. En este intervalo, la curva de reabsorción es idéntica a la de la filtración, es decir, la reabsorción es igual a la filtración. Sin embargo, el número de portadores es limitado. En concentraciones plasmáticas superiores a 200 mg/dl, la curva de reabsorción se *inclina* porque parte de la glucosa filtrada no es reabsorbida. En concentraciones plasmáticas

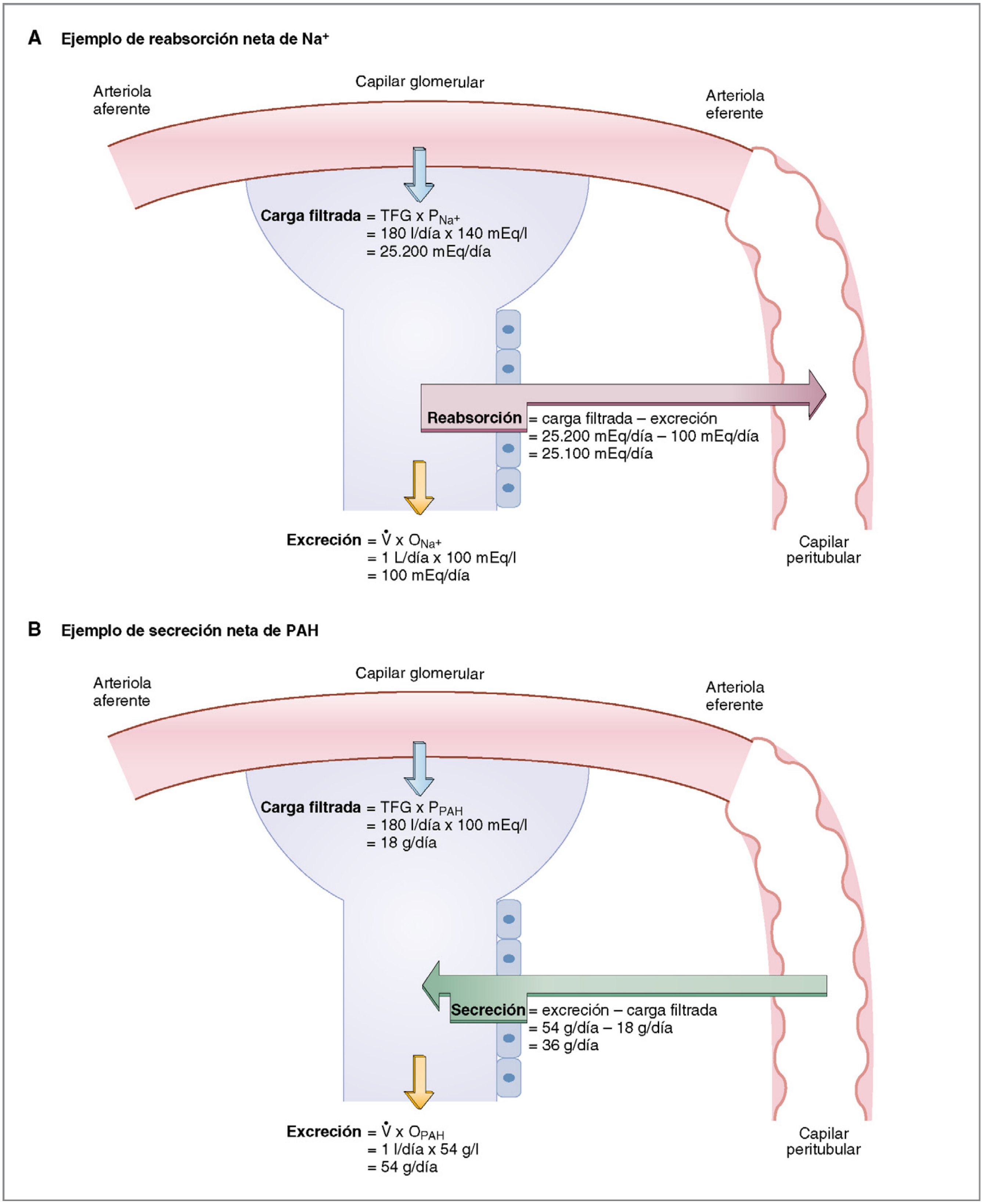

A Ejemplo de reabsorción neta de Na^+
Arteriola aferente
Capilar glomerular
Arteriola eferente
Carga filtrada = TFG x P_{Na^+}
= 180 l/día x 140 mEq/l
= 25.200 mEq/día
Reabsorción = carga filtrada – excreción
= 25.200 mEq/día – 100 mEq/día
= 25.100 mEq/día
Excreción = $\dot{V}$ x O_{Na^+}
= 1 L/día x 100 mEq/l
= 100 mEq/día
Capilar peritubular
B Ejemplo de secreción neta de PAH
Arteriola aferente
Capilar glomerular
Arteriola eferente
Carga filtrada = TFG x P_{PAH}
= 180 l/día x 100 mEq/l
= 18 g/día
Secreción = excreción – carga filtrada
= 54 g/día – 18 g/día
= 36 g/día
Excreción = $\dot{V}$ x O_{PAH}
= 1 l/día x 54 g/l
= 54 g/día
Capilar peritubular

Figura 6-13 **Ejemplos de sustancias que son reabsorbidas o segregadas. A,** Ejemplo de reabsorción neta de Na^+. El Na^+ es filtrado y reabsorbido por las células del epitelio renal; la excreción de Na^+ es la diferencia entre la carga filtrada y la tasa de reabsorción. **B,** Ejemplo de secreción neta de PAH (ácido *para*-aminohipúrico). El PAH es filtrado y segregado por las células del epitelio renal; la excreción de PAH es la suma de la carga filtrada más la tasa de secreción. Se muestran los cálculos para carga filtrada, tasa de reabsorción o secreción y tasa de excreción (mEq/día). $O_{Na}{}^+$, concentración urinaria de Na^+; O_{PAH}, concentración urinaria de PAH; $P_{Na}{}^+$, concentración plasmática de Na^+; P_{PAH}, concentración plasmática de PAH; TFG, tasa de filtración glomerular.

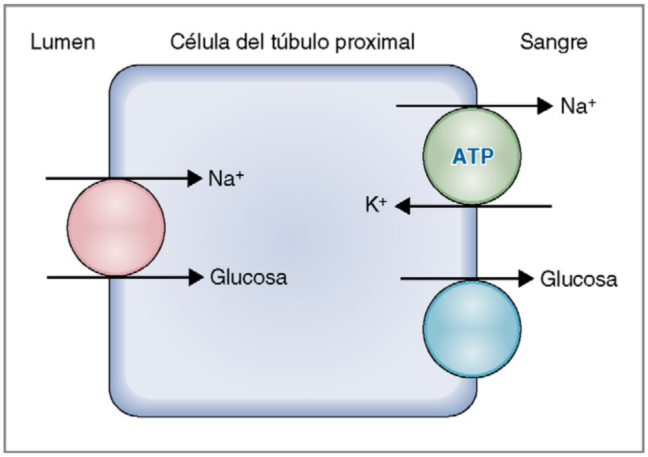


Figura 6-14 **Mecanismo celular de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal inicial.**

superiores a 350 mg/dl, los transportadores están totalmente **saturados** y la reabsorción se estabiliza a su valor máximo, **T_m.**

- **Excreción.** Para entender la curva de excreción, compárense las de filtración y reabsorción. En concentraciones plasmáticas de glucosa inferiores a 200 mg/dl, toda la glucosa filtrada es reabsorbida y no se excreta nada. En concentraciones plasmáticas de glucosa superiores a 200 mg/dl, los transportadores están cerca del punto de saturación. Gran parte de la glucosa filtrada es reabsorbida, pero parte no; la glucosa que no se reabsorbe es excretada. La concentración plasmática a la que la glucosa se excreta primero por la orina se llama **umbral,** que se produce a una concentración plasmática inferior al T_m. Por encima de 350 mg/dl, se alcanza el T_m y los portadores están totalmente saturados. La curva de excreción aumenta ahora linealmente como una función de la concentración plasmática de glucosa, en paralelo con la de filtración.

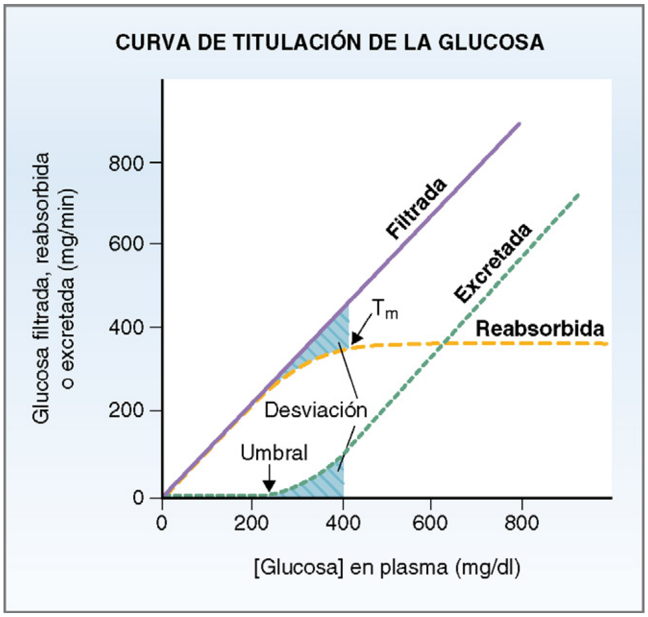


Figura 6-15 **Curva de titulación de la glucosa.** Se muestran la filtración, reabsorción y excreción de la glucosa como una función de la concentración plasmática de glucosa. Las *áreas sombreadas* son la desviación *(splay)*. T_m, transporte máximo tubular.

El T_m de glucosa se alcanza gradualmente, en vez de súbitamente (v. fig. 6-15), un fenómeno conocido como **desviación** *(splay)*. La desviación es la parte de la curva de titulación donde la reabsorción se *acerca* a la saturación, pero sin que el sistema esté *totalmente* saturado. Por la desviación, la glucosa se excreta por la orina (es decir, en el umbral) antes de que la reabsorción se estabilice en el valor de T_m.

Hay dos explicaciones para la desviación. La primera se basa en la **baja afinidad** del cotransportador de Na^+-glucosa. Por tanto, cerca del T_m, si la glucosa se desprende de su transportador, se excretará por la orina porque hay pocos lugares de unión donde pueda volver a unirse. La segunda explicación se basa en la **heterogeneidad** de las nefronas. El T_m de todo el riñón refleja el T_m *promedio* de todas las nefronas, aunque no todas ellas tienen exactamente el mismo T_m. Algunas alcanzarán el T_m a una concentración plasmática menor que otras y la glucosa se excretará por la orina antes de que se alcance el T_m promedio.

Glucosuria

En concentraciones plasmáticas normales de glucosa (70-100 mg/dl), toda la glucosa filtrada es reabsorbida y no se excreta nada. Sin embargo, en algunas circunstancias, se produce **glucosuria** (excreción o pérdida de glucosa por la orina). Las causas de la glucosuria pueden entenderse remitiéndonos de nuevo a la curva de titulación de la glucosa. (1) En la **diabetes mellitus** no controlada, la falta de insulina hace aumentar la concentración plasmática de glucosa a cifras anormalmente elevadas. En este trastorno, la carga filtrada de glucosa supera la capacidad reabsortiva (es decir, la concentración plasmática de glucosa es superior al T_m) y la glucosa se excreta por la orina. (2) Durante el **embarazo** aumenta la TFG, lo que incrementa la carga filtrada de glucosa hasta el punto de que puede superar la capacidad reabsortiva. (3) Varias **alteraciones** congénitas **del cotransportador de Na^+-glucosa** se asocian a descensos del T_m, provocando la excreción de glucosa por la orina en concentraciones inferiores a las plasmáticas normales (cuadro 6-1).

UREA: EJEMPLO DE REABSORCIÓN PASIVA

La urea es transportada por la mayoría de segmentos de la nefrona (fig. 6-16). A diferencia de la glucosa, que es reabsorbida por mecanismos mediados por portadores, la urea es reabsorbida o segregada por difusión (simple y facilitada). La tasa de reabsorción o secreción se determina por la diferencia de concentración de la urea entre el líquido tubular y la sangre, y por la

CUADRO 6-1 Fisiología clínica: glucosuria

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer acude al médico por sed y micción excesivas. Durante la semana previa, orinaba cada hora durante el día y de 4 a 5 veces por la noche. El médico realiza un análisis de orina mediante una tira reactiva, detectándose la presencia de glucosa. Se pide a la paciente que esté en ayunas toda la noche y que se presente a la mañana del día siguiente para someterse a una prueba de tolerancia a la glucosa. Después de beber una solución de glucosa, su concentración sanguínea de glucosa aumenta de 200 a 800 mg/dl. Se recoge orina a intervalos pautados durante la prueba para medir el volumen de orina y la concentración urinaria de glucosa. Se calcula que la paciente tiene una tasa de filtración glomerular (TFG) de 120 ml/min a partir del aclaramiento de creatinina endógena. Al calcular la tasa de reabsorción de glucosa (carga filtrada de glucosa – tasa de excreción de glucosa) se observa que es constante, de 375 mg/min. El médico concluye que la causa de la glucosuria de la mujer es una diabetes mellitus de tipo 1 (más que un defecto del mecanismo del transporte renal de glucosa).

EXPLICACIÓN DEL CASO. La glucosuria de esta mujer tiene dos explicaciones posibles: (1) un defecto del mecanismo del transporte renal de glucosa o (2) un aumento de la carga filtrada de glucosa que supera la capacidad de reabsorción del túbulo proximal. Para determinar qué explicación es correcta, se determina la tasa de reabsorción máxima de glucosa (T_m) midiendo la tasa de reabsorción a medida que aumenta la concentración plasmática de glucosa. Se encuentra un valor de T_m de 375 mg/min, que se considera normal. Por tanto, el médico concluye que la glucosuria de la paciente es consecuencia de una concentración de glucosa en sangre anormalmente elevada por una secreción insuficiente de insulina en el páncreas. Si la glucosuria estuviera causada por un defecto renal, el T_m habría sido inferior al normal.

La micción excesiva se debe a la presencia de glucosa no reabsorbida en el líquido tubular. La glucosa actúa como un diurético osmótico, retiene agua y aumenta la producción de orina. La sed excesiva de la mujer se explica parcialmente por la producción excesiva de orina. Además, las altas concentraciones sanguíneas de glucosa aumentan la osmolaridad de la sangre y estimulan el centro de la sed.

TRATAMIENTO. Se trata a la paciente con inyecciones regulares de insulina.

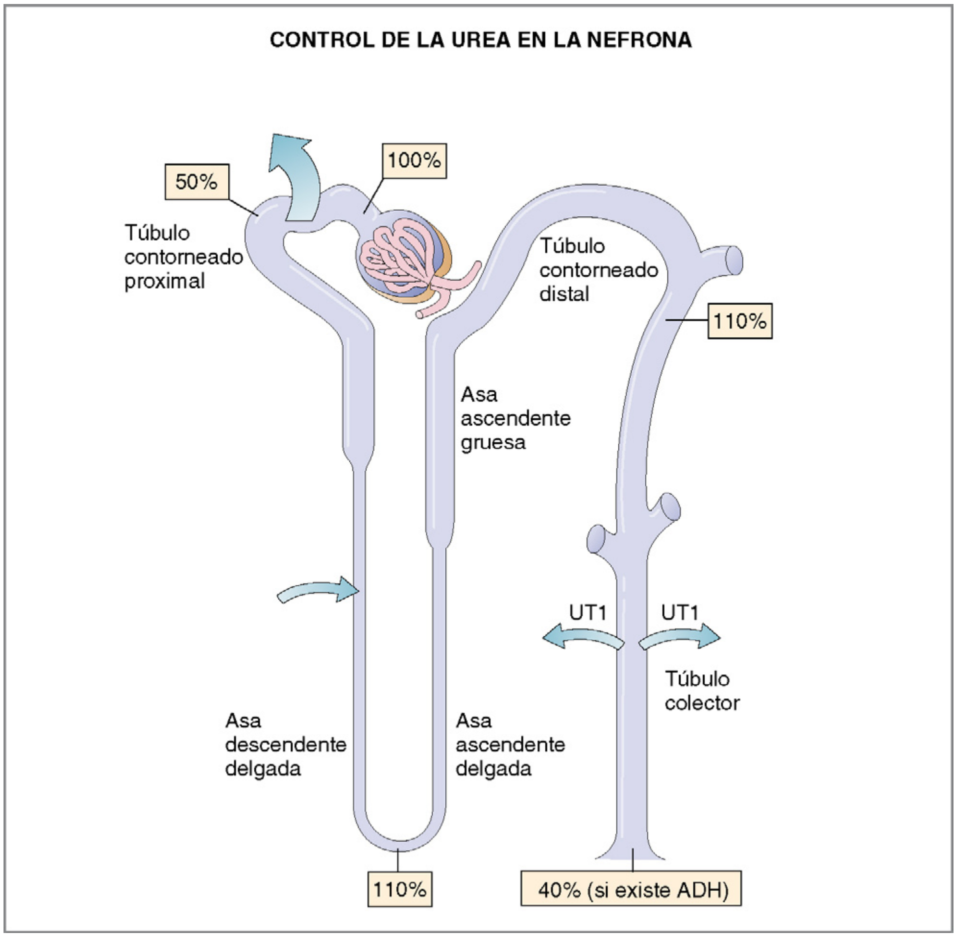


Figura 6-16 Control de la urea en la nefrona. Las *flechas* muestran los lugares de reabsorción o secreción de urea; los números son los porcentajes de la carga filtrada que queda en varios puntos de la nefrona. UT1, transportador de urea 1; ADH, hormona antidiurética.

permeabilidad de las células epiteliales a la urea. Cuando hay una gran diferencia de concentración y la permeabilidad es elevada, la reabsorción de urea es elevada; cuando hay una pequeña diferencia de concentración y/o la permeabilidad es baja, la reabsorción de la urea es baja.

La urea es filtrada libremente por los capilares glomerulares y la concentración en el filtrado inicial es idéntica a la de la sangre (es decir, inicialmente no hay ninguna diferencia de concentración o fuerza impulsora para que se reabsorba urea). Sin embargo, a medida que se reabsorbe agua por la nefrona, la concentración de urea en el líquido tubular aumenta, creando una fuerza impulsora para la reabsorción pasiva de urea. Por tanto, la reabsorción de urea generalmente sigue el mismo patrón que la reabsorción de agua: a mayor reabsorción de agua, mayor es la reabsorción de urea y menor su excreción.

En el **túbulo proximal,** el 50% de la urea filtrada se reabsorbe por difusión simple. A medida que se reabsorbe agua en el túbulo proximal, la urea queda ligeramente por detrás, lo que provoca que la concentración de urea en la luz tubular sea algo superior a su concentración sanguínea; esta diferencia de concentración provoca luego una reabsorción pasiva de urea. Al final del túbulo proximal, un 50% de la urea filtrada se ha reabsorbido; por tanto, un 50% sigue en el lumen. La urea se segrega en la **rama descendente delgada del asa de Henle.** Por mecanismos que se explicarán más adelante, hay una concentración elevada de urea en el líquido intersticial de la médula interna. La rama descendente delgada del asa de Henle pasa por la médula interna y la urea se difunde desde una concentración elevada en el líquido intersticial hacia el lumen de la nefrona. Se segrega más urea en la rama descendente delgada que la que fue reabsorbida en el túbulo proximal; por tanto, en la curva del asa de Henle se encuentra el 110% de la carga filtrada de urea. La **rama ascendente gruesa del asa de Henle, el túbulo distal y los túbulos colectores corticales y medulares externos** son impermeables a la urea; por tanto, no se produce transporte de urea en estos segmentos. Sin embargo, si hay hormona antidiurética (ADH), el agua es reabsorbida en el túbulo distal final y en los túbulos colectores corticales y medulares externos: en consecuencia, la urea «se queda atrás» en estos segmentos y la concentración de urea en el líquido tubular es bastante elevada. En los **túbulos colectores medulares internos** hay un transportador específico para la difusión facilitada de la urea (transportador de urea 1, **UT1**), que es activado por la ADH. Por tanto, en presencia de ADH, la urea es reabsorbida por el UT1, desplazándose a favor de su gradiente de concentración de la luz al líquido intersticial de la médula interna. En presencia de ADH, aproximadamente el 70% de la urea filtrada es reabsorbida por el UT1, dejando que el 40% de la urea filtrada se excrete por la orina. La urea que es reabsorbida en la médula interna contribuye al gradiente osmótico corticopapilar en un proceso llamado **reciclaje de urea,** que se explicará más adelante.

ÁCIDO *PARA*-AMINOHIPÚRICO: EJEMPLO DE SECRECIÓN

El PAH se ha introducido como la sustancia para medir el FPR. Se trata de un **ácido orgánico** que es filtrado por los capilares glomerulares y segregado de la sangre peritubular capilar al líquido tubular. Igual que la glucosa, la filtración, secreción y excreción de PAH puede representarse de forma gráfica simultáneamente (fig. 6-17). Para el PAH, se representa la secreción en vez de la reabsorción.

- **Carga filtrada.** El 90% del PAH de la sangre se une a las proteínas plasmáticas y sólo la porción *no unida* es filtrable a través de los capilares glomerulares. La carga filtrada de PAH aumenta linealmente a medida que aumenta la concentración *no unida* de PAH (carga filtrada = TFG × $[P]_x$).
- **Secreción.** Los transportadores de PAH (y otros aniones orgánicos) se encuentran en las membranas peritubulares de las células del túbulo proximal. Estos portadores tienen una capacidad limitada para fijar y transportar PAH a través de la célula, de la sangre a la luz. En concentraciones bajas de PAH, hay muchos transportadores y la secreción aumenta linealmente a medida que aumenta la concentración plasmática. El $\mathbf{T_m}$ se alcanza cuando la concentración de PAH aumenta hasta un punto en que los transportadores están saturados. Después de este punto, no importa si aumenta más la concentración de PAH, porque la tasa de secreción ya no puede aumentar más. El transportador de PAH también se encarga de la secreción de fármacos como la **penicilina** y es inhibido por el **probenecid.**

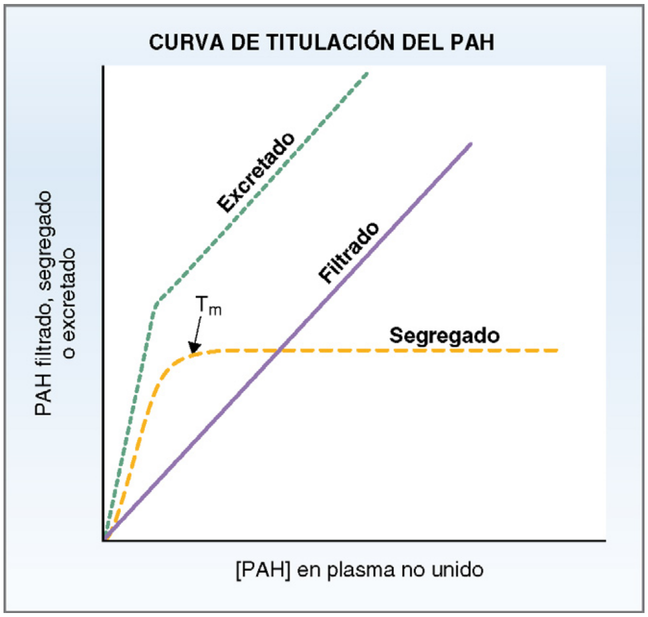


Figura 6-17 Curva de titulación del PAH. Se muestran la filtración, secreción y excreción de PAH (ácido *para*-aminohipúrico) como una función de la concentración plasmática de PAH. T_m, transporte máximo tubular.

Casualmente, igual que hay una secreción de ácidos orgánicos como el PAH, hay mecanismos secretores paralelos para **bases orgánicas** (p. ej., quinina, morfina) en el túbulo proximal. Estos mecanismos secretores de ácidos y bases orgánicos serán importantes en la siguiente explicación sobre la difusión no iónica.

- **Excreción.** Para una sustancia segregada como el PAH, la excreción es la suma de la filtración y la secreción. En concentraciones bajas de PAH (por debajo de T_m), la excreción aumenta bruscamente al aumentar la concentración plasmática de PAH porque la filtración y la secreción están aumentando. En concentraciones de PAH por encima de T_m, la excreción aumenta con menos brusquedad (y es paralela a la curva de filtración) porque sólo el componente de filtración aumenta a medida que aumenta la concentración; la secreción ya está saturada.

ÁCIDOS Y BASES DÉBILES: DIFUSIÓN NO IÓNICA

Muchas de las sustancias segregadas por el túbulo proximal son ácidos débiles (p. ej., PAH, ácido salicílico) o bases débiles (p. ej., quinina, morfina). Los ácidos y bases débiles existen en dos formas (cargadas y no cargadas) y la cantidad relativa de cada forma depende del pH (v. cap. 7). Los **ácidos débiles** existen en una forma ácida (HA) y en una forma de base conjugada (A^-). A pH bajo, predomina la forma HA, que *no está cargada*. A pH alto, predomina la forma A^-, que está *cargada*. Para las **bases débiles,** la forma de base es B y el ácido conjugado es BH^+. A pH bajo, predomina la forma BH^+, que está *cargada*. A pH alto, predomina la forma B, que *no está cargada*. Respecto a la excreción renal de ácidos y bases débiles, los puntos importantes son que: (1) las cantidades relativas de especies cargadas y no cargadas dependen del pH de la orina y (2) sólo las especies no cargadas (es decir, «no iónicas») pueden difundir por las células.

Para mostrar el papel de la **difusión no iónica** en la excreción renal de ácidos y bases débiles, considérese la excreción de un **ácido débil,** el ácido salicílico (HA) y su base conjugada, el salicilato (A^-). Durante el resto del texto, las dos formas se denominarán «salicilato». Igual que el PAH, el salicilato es filtrado a través de los capilares glomerulares y es segregado por un mecanismo secretor de ácidos orgánicos en el túbulo proximal. Como resultado de los dos procesos, la concentración urinaria de salicilato es mucho mayor que la concentración sanguínea y se crea un gradiente de concentración a través de las células. En la orina, el salicilato se encuentra en las formas HA y A^-. La forma HA (no cargada) puede difundir por las células, de la orina a la sangre, a favor de su gradiente de concentración; la forma A^- (cargada) no puede difundir. A **pH ácido de la orina,** predomina la HA, hay mucha más «retrodifusión» de la orina a la sangre y la excreción (y el aclaramiento) del salicilato disminuye. A **pH alcalino de la orina,** predomina A^-, hay menos «retrodifusión» de la orina a la sangre y la excreción (y el aclaramiento) del salicilato aumenta. Esta relación se ilustra en la figura 6-18, que muestra que el aclaramiento de un ácido débil es máximo a pH alcalino de la orina y mínimo a pH ácido de la orina. El principio de la difusión no iónica es la base para tratar la sobredosis de ácido acetilsalicílico (salicilato) alcalinizando la orina (a pH alcalino de la orina, se encuentra relativamente más salicilato en forma A^-, que no retrodifunde a la sangre y se excreta por la orina).

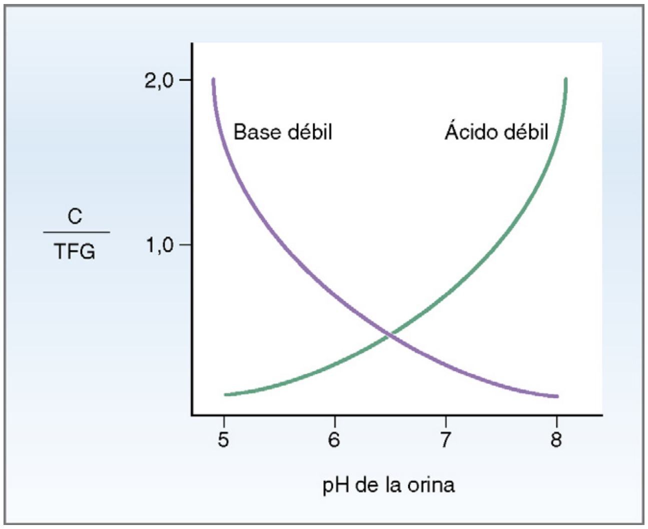


Figura 6-18 **Difusión no iónica.** Aclaramiento de un ácido débil y una base débil como una función del pH de la orina. C, aclaramiento de ácido o base débil; TFG, tasa de filtración glomerular.

El efecto de la difusión no iónica sobre la excreción de las bases débiles es la imagen especular de su efecto sobre los ácidos débiles (v. fig. 6-18). La **base débil** se filtra y se segrega, lo que da lugar a una concentración en la orina superior a la concentración sanguínea. En la orina, la base débil se encuentra en las formas BH^+ y B. La forma B (no cargada) puede difundirse por las células, de la orina a la sangre, a favor de este gradiente de concentración; la forma BH^+ (cargada) no puede difundir. A **pH alcalino de la orina,** predomina B, hay más «retrodifusión» de la orina a la sangre y la excreción (y el aclaramiento) de la base débil disminuye. Con **pH de la orina ácido,** predomina BH^+, hay menos «retrodifusión» de la orina a la sangre y la excreción (y el aclaramiento) de la base débil aumenta.

Terminología asociada a la nefrona

El resto del capítulo se ocupa del control renal de sustancias específicas como Na^+, Cl^-, HCO_3^-, K^+ y H_2O. Puede alcanzarse buen grado de conocimiento de la función de todo el riñón. Por ejemplo, el Na^+ es filtrado libremente a través de los capilares glomerulares, es reabsorbido casi completamente y sólo una pequeña fracción de la carga filtrada es excretada. Sin embargo, *¿cuáles son los detalles* *del proceso de reabsorción? ¿Se reabsorbe el* Na^+ *a través de la nefrona o sólo en ciertos segmentos, y qué mecanismos de transporte celular intervienen?*

Para responder a estas preguntas más sofisticadas, se han desarrollado técnicas para estudiar la **función de la nefrona.** En la técnica de micropunción se obtienen muestras de líquido directamente de nefronas individuales y se analizan. En la técnica de la nefrona aislada perfundida, se disecan segmentos de nefronas del riñón y se perfunden con soluciones artificiales *in vitro*. En la técnica de la membrana aislada, se preparan vesículas de membranas luminales o basolaterales de células epiteliales renales para estudiar sus propiedades bioquímicas y de transporte.

Los términos asociados a la función de la nefrona son paralelos a los usados para describir la función de todo el riñón. Por ejemplo, «O» es orina en la terminología de todo el riñón y el mismo término paralelo para la nefrona; «LT» es líquido tubular. «TFG» es la tasa de filtración glomerular de todo el riñón y «TFNEF» es la tasa de filtración en una nefrona. En la tabla 6-3 se resumen los términos, abreviaturas y significados.

COCIENTE $[LT/P]_X$

El cociente $[LT/P]_x$ compara la concentración de una sustancia en el líquido tubular con su concentración en el plasma sistémico. Mediante la técnica de micropunción, el cociente $[LT/P]_x$ puede medirse en varios puntos de la nefrona, empezando en el espacio de Bowman. *Se supone que las concentraciones plasmáticas son constantes* y, por tanto, cualquier cambio en la $[LT/P]_x$ refleja cambios en la concentración en el líquido tubular.

Para entender cómo se aplica el cociente $[LT/P]_x$, considérese un simple ejemplo. Supongamos que el cociente $[LT/P]_{Na+}$ se mide en el espacio de Bowman y es de 1,0. Un valor de 1,0 significa que la concentración de Na^+ en el líquido tubular es igual a la concentración plasmática de Na^+. Este valor tiene sentido, basado en el conocimiento de la filtración glomerular: el Na^+ es filtrado libremente por los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman y la concentración de Na^+ del filtrado debería ser idéntica a la concentración plasmática (con una pequeña corrección de Gibbs-Donnan). Aún no se ha producido ni reabsorción ni secreción. La generalización que puede hacerse es que *por cada sustancia filtrada libremente, el cociente* $[LT/P]_x$ *es de 1,0 en el espacio de Bowman* (antes de que se haya producido la reabsorción o la secreción para modificarlo).

Pueden hacerse las siguientes interpretaciones para valores de $[LT/P]_x$, donde x es cualquier soluto. De nuevo, se supone que la concentración plasmática de x es constante.

- $[LT/P]_x = 1,0$**.** Un valor de 1,0 puede tener dos significados. El *primero* se muestra en el ejemplo anterior: en el espacio de Bowman, la $[LT/P]_x$ de una sustancia filtrada libremente es de 1,0 porque aún no se ha producido reabsorción ni secreción. El *segundo* es más complicado. Supongamos que la muestra de líquido tubular se obtiene al final del túbulo proximal y la $[LT/P]_x$ es de 1,0. *¿Significa esto que no se ha producido reabsorción ni secreción del soluto en el túbulo proximal?* No necesariamente. También es posible que se haya producido la reabsorción del soluto, pero se haya producido la reabsorción de agua en la misma proporción exactamente. Si el soluto y el agua se reabsorben proporcionalmente, la concentración del soluto en el líquido tubular no cambia. De hecho, esto es precisamente lo que sucede en el caso del Na^+ en el túbulo proximal: el Na^+ es reabsorbido, pero la $[LT/P]_{Na^+}$ sigue siendo de 1,0 en todo el túbulo proximal por la proporcionalidad de la reabsorción de Na^+ y agua.

- $[LT/P]_x < 1,0$**.** Un valor inferior a 1,0 tiene sólo un significado. La reabsorción del soluto debe haber sido mayor que la reabsorción del agua, haciendo que la concentración de soluto en el líquido tubular disminuya por debajo de la plasmática.

- $[LT/P]_x > 1,0$**.** Un valor mayor de 1,0 tiene dos posibles significados. El *primero* es que ha habido una reabsorción neta del soluto, pero inferior a la reabsorción de agua. Cuando la reabsorción de soluto va por detrás de la reabsorción de agua, la concentración de soluto en el líquido tubular aumenta. El *segundo* es que ha habido una secreción neta del soluto en el líquido tubular, haciendo que su concentración aumente por encima de la plasmática.

$[LT/P]_{INULINA}$

La explicación anterior sobre los valores de la $[LT/P]_x$ pone de manifiesto que su interpretación requiere un conocimiento simultáneo de la reabsorción de agua. Recuérdese una de las preguntas planteadas: *¿es la* $[LT/P]_x$ *igual a 1,0 porque ha habido filtración pero no reabsorción ni secreción? ¿O es la* $[LT/P]_x$ *igual a 1,0 porque ha habido una reabsorción proporcional de soluto y agua?* Estas dos posibilidades, muy diferentes, pueden distinguirse sólo si se mide simultáneamente la reabsorción del agua.

La **inulina,** la sustancia utilizada para medir la TFG, también puede utilizarse para **medir la reabsorción de agua** en la nefrona. Recuérdese que una vez filtrada la inulina por los capilares glomerulares, es inerte, es decir, no se reabsorbe ni se segrega. Por tanto, la concentración de inulina en el líquido tubular no se ve afectada por su propia reabsorción o secreción, sólo se ve afectada por el volumen de agua presente. Por ejemplo, en el espacio de Bowman, la concentración de inulina en el líquido tubular es idéntica a su concentración plasmática (porque la inulina se filtra libremente). A medida que se reabsorbe agua por la nefrona, la concentración de inulina en el líquido tubular aumenta de manera constante y acaba siendo superior a la concentración plasmática.

La reabsorción de agua puede calcularse a partir del valor de la $[LT/P]_{inulina}$. Considérese un ejemplo en el que se obtiene una muestra de líquido tubular y $\mathbf{[LT/P]_{inulina} = 2{,}0}$. Dicho de otro modo, esto significa que la concentración de inulina en el líquido tubular es dos veces mayor que su concentración plasmática. El agua debe haberse reabsorbido en porciones más iniciales de la nefrona para que la concentración de inulina en el líquido tubular se duplique. *¿Cuánta agua se reabsorbió para lograr este valor de* $[LT/P]_{inulina}$*?* Este simple ejemplo puede analizarse intuitivamente: si se duplica la concentración de inulina en el líquido tubular, entonces debe haberse eliminado el 50% del agua (es decir, reabsorbido).

Pueden utilizarse otros valores de la $[LT/P]_{inulina}$ para medir la reabsorción de agua con la siguiente ecuación:

$$\text{Fracción de agua filtrada reabsorbida} = 1 - \frac{1}{[LT/P]_{inulina}}$$

La ecuación puede entenderse al compararla con la solución intuitiva para $\mathbf{[LT/P]_{inulina} = 2{,}0}$. En ese ejemplo, la fracción del agua filtrada reabsorbida = 1 – 1/2 = 0,5 o 50%. La solución matemática da exactamente la misma respuesta que el método intuitivo, en el que también se concluyó que se había reabsorbido el 50% del agua.

No es tan fácil determinar de forma intuitiva otros valores de $[LT/P]_{inulina}$ y puede ser necesario utilizar la ecuación. Por ejemplo, si $\mathbf{[LT/P]_{inulina} = 100}$, la fracción del agua filtrada reabsorbida = 1 – 1/100 = 1 – 0,01 = 0,99 o 99%. Casualmente, éste es el valor de la $[LT/P]_{inulina}$ que podría obtenerse al final de los túbulos colectores, lugar donde el 99% del agua filtrada se ha reabsorbido hacia la sangre.

$[LT/P]_X/[LT/P]_{INULINA}$

El cociente $[LT/P]_{inulina}$ es una herramienta para corregir la $[LT/P]_x$ para la reabsorción de agua. Con esta corrección puede saberse con certeza si una sustancia se ha reabsorbido, segregado o no transportado. El $[LT/P]_x/[LT/P]_{inulina}$ es un **doble cociente** que hace esta corrección. Éste es el significado exacto del doble cociente: **fracción de la carga filtrada de sustancia x restante** en cualquier punto de la nefrona. Por ejemplo, si $[LT/P]_x/[LT/P]_{inulina} = 0{,}3$, entonces el 30% de la carga filtrada del soluto permanece en el líquido tubular en ese punto de la nefrona, o se ha reabsorbido un 70%. Ésta es, aproximadamente, la situación del Na^+ al final del túbulo proximal: $[LT/P]_{Na^+}/[LT/P]_{inulina} = 0{,}3$, lo que significa que el 30% del Na^+ filtrado permanece en ese punto y que se ha reabsorbido el 70%. A partir de la discusión anterior, recuérdese que al final del túbulo proximal $[LT/P]_{Na^+} = 1{,}0$, lo que llevó a una confusión sobre si el Na^+ se reabsorbía en el túbulo proximal. Ahora, utilizando el doble cociente para corregir la reabsorción de agua, la respuesta está clara: una gran fracción del Na^+ filtrado *se ha* reabsorbido, pero dado que el agua se reabsorbe con el Na^+, la $[LT/P]_{Na^+}$ no varía respecto a su valor en el espacio de Bowman.

Equilibrio del sodio

De todas las funciones del riñón, la reabsorción de sodio (Na^+) es la más importante. Considérese que el Na^+ es el principal catión del compartimento de LEC, que consta de plasma y líquido intersticial. La cantidad de Na^+ del LEC determina el volumen de LEC que, a su vez, determina el volumen plasmático, el volumen sanguíneo y la presión arterial (v. cap. 4). Por tanto, los mecanismo renales que intervienen en la reabsorción de Na^+ (es decir, devolver el Na^+ al LEC después de la filtración) son muy importantes para mantener normales el volumen de LEC, el volumen sanguíneo y la presión arterial.

Los riñones se encargan de mantener el contenido normal de Na^+ en el cuerpo. Los riñones deben asegurar a diario que la excreción de Na^+ es exactamente igual a la ingesta de Na^+, un proceso de ajuste llamado **equilibrio del** $\mathbf{Na^+}$**.** Por ejemplo, para que el equilibrio de Na^+ no se altere, una persona que ingiere 150 mEq de Na^+ al día debe excretar exactamente 150 mEq de Na^+ al día.

Si la excreción de Na^+ es inferior a su ingesta, entonces la persona tiene un **equilibrio positivo de** $\mathbf{Na^+}$**.** En este caso, el Na^+ extra se retiene en el cuerpo, principalmente en el LEC. Cuando el contenido de Na^+ del LEC aumenta, se produce un aumento del volumen de LEC o **expansión del volumen de LEC;** el volumen sanguíneo y la presión arterial también aumentan y puede haber **edema.**

Por el contrario, si la excreción de Na^+ es mayor que la ingesta, la persona tiene un **equilibrio negativo de** $\mathbf{Na^+}$**.** Cuando se elimina del cuerpo el Na^+ en exceso, el contenido de Na^+ del LEC disminuye, se produce un descenso del volumen de LEC o **contracción del volumen de LEC** y el volumen sanguíneo y la presión arterial disminuyen.

Debe hacerse una importante distinción entre el *contenido de* Na^+ del organismo (que determina el volumen de LEC) y la *concentración de* Na^+. La concentración de Na^+ se determina no sólo por la cantidad de Na^+ presente, sino también por el volumen de agua. Por ejemplo, una persona puede sufrir un *aumento* del contenido de Na^+, pero una concentración de Na^+ *normal* (si el contenido de agua aumenta proporcionalmente). O una persona puede tener un *aumento* de la concentración de Na^+ con un contenido de Na^+ *normal* (si ha disminuido el contenido de agua). En casi todos los casos, los cambios en la *concentración* de Na^+ están causados por cambios en el contenido corporal de *agua* más que en el contenido de Na^+. El riñón tiene mecanismos independientes para regular la reabsorción de Na y agua.

CONTROL GLOBAL DEL Na^+

La figura 6-19 muestra el control renal del Na^+ en la nefrona. El Na^+ es filtrado libremente a través de los capilares glomerulares y después es reabsorbido por la nefrona. Las flechas muestran la reabsorción en varios segmentos de la nefrona y los números dan el porcentaje aproximado de la carga filtrada reabsorbida en cada

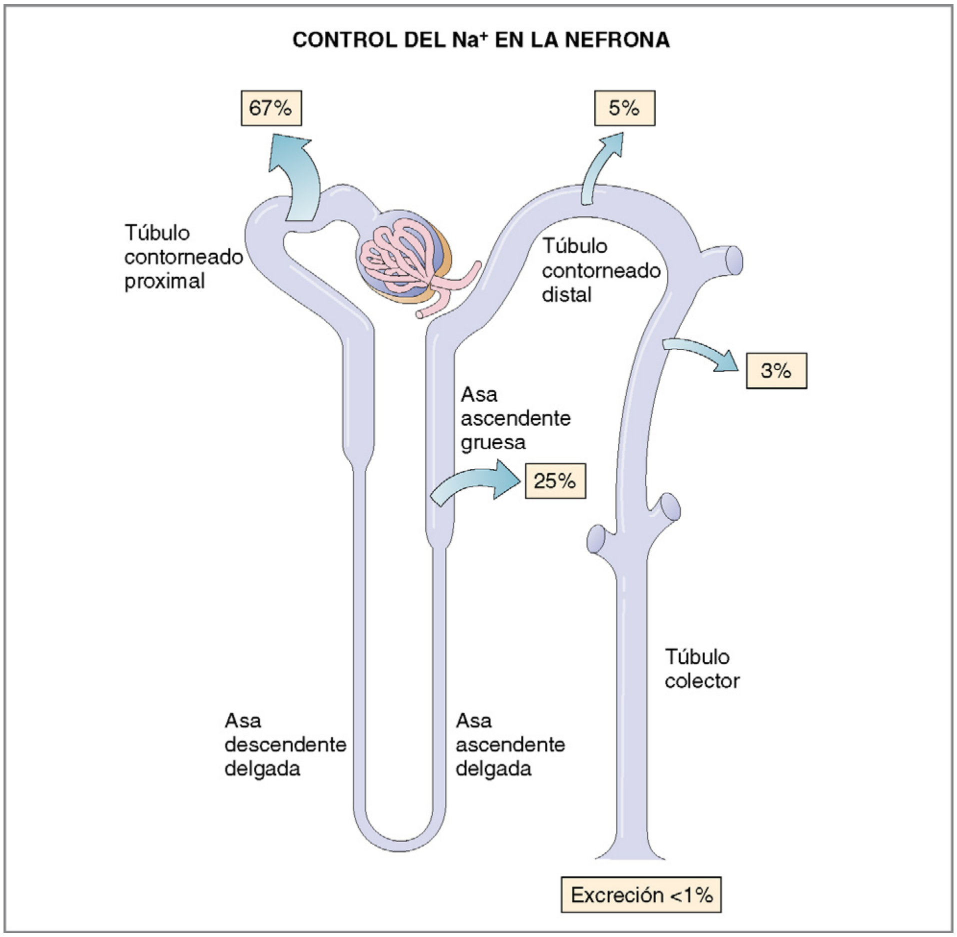


Figura 6-19 Control del Na^+ en la nefrona. Las *flechas* muestran los lugares de reabsorción de Na^+; los números son los porcentajes de la carga filtrada reabsorbida o excretada.

segmento. La excreción de Na^+ es inferior al 1% de la carga filtrada, que se corresponde con la reabsorción neta de más del 99% de la carga filtrada.

Con diferencia, el grueso de la reabsorción de Na^+ se produce en el **túbulo contorneado proximal,** donde se reabsorben dos terceras partes (o el 67%) de la carga filtrada reabsorbida. En el túbulo proximal, la reabsorción de agua siempre está relacionada con la reabsorción de Na^+, un mecanismo descrito como isosmótico.

La **rama ascendente gruesa del asa de Henle** reabsorbe el 25% de la carga filtrada de Na^+. A diferencia del túbulo proximal, donde la reabsorción de agua va ligada a la de Na^+, la rama ascendente gruesa es impermeable al agua.

Las porciones terminales de la nefrona (el túbulo distal y los túbulos colectores) reabsorben aproximadamente el 8% de la carga filtrada. El **túbulo contorneado distal inicial** reabsorbe aproximadamente el 5% de la carga filtrada y, de igual modo que la rama ascendente gruesa, es impermeable al agua. El **túbulo contorneado distal final y los túbulos colectores** reabsorben el 3% final de la carga filtrada y se encargan de ajustar la reabsorción de Na^+, que al final asegura el equilibrio de Na^+. No resulta sorprendente que el túbulo contorneado distal final y el túbulo colector sean los lugares de acción de la **aldosterona,** la hormona reguladora de Na^+.

Como ya se ha indicado, para que una persona mantenga el **equilibrio de Na^+,** la cantidad de Na^+ excretada por la orina (p. ej., mEq/día) debe ser exactamente igual a la ingesta diaria de Na^+. Con una ingesta promedio de Na^+ de 150 mEq/día, para mantener el equilibrio de Na^+ deberían excretarse 150 mEq/día, menos del 1% de la carga filtrada. (Si la TFG es de 180 l/día y la concentración plasmática de Na^+ es de 140 mEq/l, entonces la carga filtrada de Na^+ es de 25.200 mEq/día. Por tanto, la excreción de 150 mEq/día es el 0,6% de la carga filtrada [150 mEq/día dividido por 25.200 mEq/día], como se muestra en la fig. 6-19.)

En cuanto a mantener el equilibrio global de Na^+, cada segmento de nefrona desempeña una función diferente. Por tanto, los segmentos se explicarán por separado, en lo que se refiere a la cantidad de Na^+ filtrado reabsorbido y los mecanismos de transporte celular. Para un resumen de las funciones de cada segmento de la nefrona, véase la tabla 6-7.

TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

El túbulo contorneado proximal consta de un túbulo contorneado proximal inicial y otro final. Los mecanismos de reabsorción del Na^+ en los túbulos proximales inicial y final son diferentes, como reflejan los aniones y otros solutos que acompañan al Na^+. En el túbulo proximal

Tabla 6-7 Resumen de las funciones de los segmentos principales de la nefrona

Segmento/Tipo celular	**Funciones mayores**	**Mecanismos celulares**	**Acciones hormonales**	**Acciones diuréticas**
Túbulo proximal inicial	Reabsorción isosmótica de soluto y agua	Cotransporte de Na$^+$-glucosa, Na$^+$-aminoácido, Na$^+$-fosfato Intercambio Na$^+$-H$^+$	La PTH inhibe el cotransporte de Na$^+$-fosfato La angiotensina II estimula el intercambio Na$^+$-H$^+$	Diuréticos osmóticos Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Túbulo proximal final	Reabsorción isosmótica de soluto y agua	Reabsorción de NaCl dirigida por el gradiente de Cl$^-$	—	Diuréticos osmóticos
Rama gruesa ascendente del asa de Henle	Reabsorción de NaCl sin agua Dilución de líquido tubular Efecto único de multiplicación por contracorriente Reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} dirigido por el potencial positivo en la luz	Cotransporte de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$	La ADH estimula el cotransporte de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$	Diuréticos de asa
Túbulo distal inicial	Reabsorción de NaCl sin agua Dilución de líquido tubular	Cotransporte de Na$^+$-Cl$^-$	La PTH estimula la reabsorción de Ca^{2+}	Diuréticos tiazídicos
Túbulo distal final y túbulos colectores **(células principales)**	Reabsorción de NaCl	Canales de Na$^+$ (ENaC)	La aldosterona estimula la reabsorción de Na$^+$	Diuréticos ahorradores de K$^+$
	Secreción de K$^+$	Canales de K$^+$	La aldosterona estimula la secreción de K$^+$	
	Reabsorción variable de agua	Canales de agua	La ADH estimula la reabsorción de agua	
Túbulo distal final y túbulos colectores **(células α-intercaladas)**	Reabsorción de K$^+$	H$^+$-K$^+$ ATPasa	—	—
	Secreción de H$^+$	H$^+$ ATPasa	La aldosterona simula la secreción de H$^+$	Diuréticos ahorradores de K$^+$

ADH, hormona antidiurética; CNaE, canal de Na$^+$ epitelial; PTH, hormona paratiroidea.

inicial, el Na$^+$ se reabsorbe principalmente con HCO$_3^-$ y solutos orgánicos como glucosa y aminoácidos. En el túbulo proximal final, el Na$^+$ se reabsorbe principalmente con Cl$^-$, pero sin solutos orgánicos.

A pesar de estas diferencias, pueden hacerse varias afirmaciones que describen el túbulo proximal como un todo. (1) Todo el túbulo proximal reabsorbe el **67%** del Na$^+$ filtrado. (2) Todo el túbulo proximal también reabsorbe el 67% del agua filtrada. El estrecho acoplamiento entre la reabsorción de Na$^+$ y agua se denomina **reabsorción isosmótica.** (3) Esta gran reabsorción de Na$^+$ y agua (los principales componentes del LEC) es sumamente importante para mantener el volumen de LEC. (4) El túbulo proximal es el lugar donde se produce el **equilibrio glomerulotubular,** un mecanismo para acoplar la reabsorción con la TFG.

A continuación, se explican en primer lugar las características del túbulo proximal inicial y final, y después se describen las propiedades generales del túbulo proximal.

Túbulo contorneado proximal inicial

La primera mitad del túbulo contorneado proximal se denomina túbulo proximal inicial. En este segmento, los solutos más esenciales se reabsorben junto con el Na$^+$: glucosa, aminoácidos y HCO$_3^-$. Debido a los papeles metabólicos básicos de la glucosa y de los aminoácidos y a la función de tamponador crítico del HCO$_3^-$, puede pensarse que el túbulo proximal inicial realiza el trabajo reabsortivo de «mayor prioridad».

En la figura 6-20 se muestran los mecanismos celulares de la reabsorción en el túbulo proximal inicial. La membrana luminal contiene múltiples mecanismos de transporte activo secundario, que obtienen su energía del gradiente transmembrana de Na^+. Recuérdese del capítulo 1 que el transporte activo secundario puede ser un cotransporte, donde todos los solutos se mueven en la misma dirección a través de la membrana celular, o un contratransporte o intercambio, donde los solutos circulan en direcciones opuestas a través de la membrana celular.

Los mecanismos de **cotransporte** en la membrana luminal del túbulo proximal inicial son de Na^+-glucosa (SGLT), Na^+-aminoácido, Na^+-fosfato, Na^+-lactato y Na^+-citrato. En cada caso, el Na^+ se mueve hacia el interior de la célula y a favor de su gradiente electroquímico acoplado a glucosa, aminoácido, fosfato, lactato o citrato, que se mueven hacia el interior de la célula contra sus gradientes electroquímicos. Después el Na^+ es eliminado de la célula y transportado a la sangre por la Na^+-K^+ ATPasa; la glucosa y otros solutos son eliminados por difusión facilitada.

Existe un mecanismo de **contratransporte** o **intercambio** en la membrana luminal del túbulo proximal inicial, el intercambio de Na^+-H^+. Los detalles de este mecanismo se explicarán en relación con la fisiología del equilibrio ácido-base en el capítulo 7. Brevemente, el hidrógeno (H^+) es transportado al lumen a cambio de Na^+. El H^+ se combina con el HCO_3^- filtrado, convirtiéndolo en dióxido de carbono (CO_2) y agua, que luego pasa del lumen al interior de la célula. Dentro de la célula, el CO_2 y el agua se reconvierten en H^+ y HCO_3^-. El H^+ es transportado de nuevo por el intercambiador de Na^+-H^+ y el HCO_3^- es reabsorbido en la sangre por difusión facilitada. El resultado neto del ciclo es la **reabsorción del HCO_3^- filtrado.** Por tanto, en el túbulo proximal inicial, el HCO_3^-, no el Cl^-, es el anión que se reabsorbe con Na^+.

Existe una diferencia de potencial **negativo en el lumen** a través de las células del túbulo proximal inicial, debida al cotransporte de Na^+-glucosa y Na^+-aminoácido. Estos transportadores aportan una carga positiva neta a la célula y dejan una carga negativa en el lumen. Los otros transportadores son electroneutros (p. ej., intercambio de Na^+-H^+) y, por tanto, no contribuyen a la diferencia de potencial transepitelial.

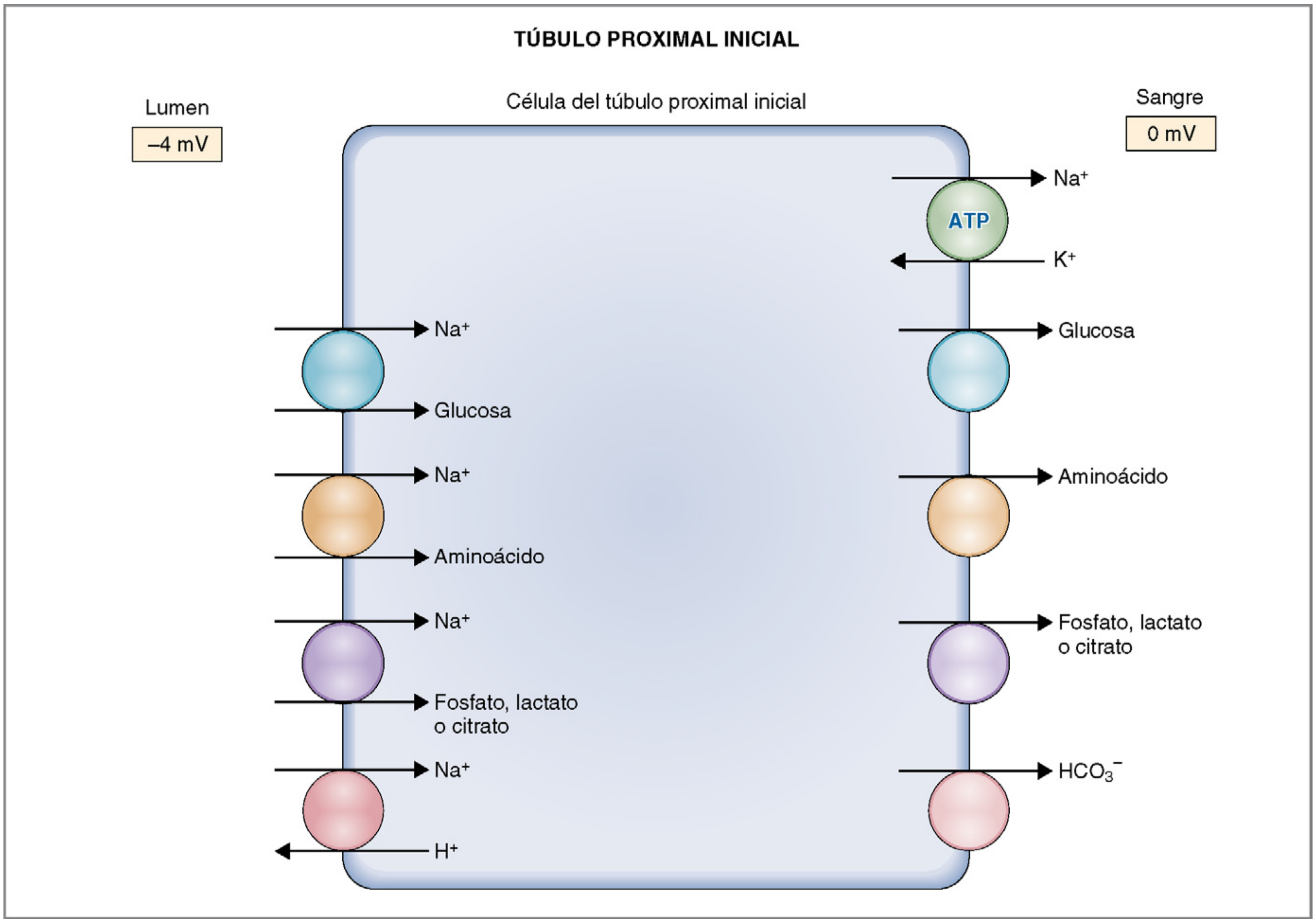


Figura 6-20 **Mecanismos celulares de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal inicial.** La diferencia de potencial transepitelial es la diferencia entre el potencial en el lumen y el potencial en la sangre, –4 mV. ATP, trifosfato de adenosina.

Como consecuencia de estos procesos de transporte activo secundario, se producen las siguientes modificaciones en el filtrado glomerular cuando llega al punto medio del túbulo proximal: (1) El 100% de la glucosa y los aminoácidos filtrados se han reabsorbido. (2) El 85% del HCO_3^- filtrado se ha reabsorbido. (3) La mayor parte de fosfato, lactato y citrato filtrados se ha reabsorbido. (4) Dado que la reabsorción de Na^+ se acopla a cada uno de estos procesos de transporte, también se ha reabsorbido extensamente.

Túbulo contorneado proximal final

Como se ha observado, el líquido tubular que sale del túbulo proximal inicial difiere significativamente del filtrado glomerular original. Toda la glucosa y los aminoácidos filtrados y la mayor parte del HCO_3^- filtrado se han reabsorbido. Por tanto, el líquido que entra en el túbulo proximal final no tiene glucosa ni aminoácidos y tiene poco HCO_3^-. Además, este líquido tiene una **alta concentración de Cl^-,** aunque quizá el porqué no se evidencie de manera inmediata. La concentración de Cl^- es elevada porque el HCO_3^- se ha reabsorbido con preferencia en el túbulo proximal inicial, dejando el Cl^- en el líquido tubular. Dado que el agua se reabsorbe isosmóticamente con el soluto, la concentración de Cl^- en el líquido tubular aumenta y es mayor que la concentración de Cl^- en el filtrado glomerular y la sangre.

A diferencia del túbulo proximal inicial, el túbulo proximal final reabsorbe principalmente NaCl (fig. 6-21). La alta concentración de Cl^- en el líquido tubular es la fuerza impulsora de esta reabsorción, para la que hay componentes celulares y paracelulares (entre células).

A continuación, se explica el componente *celular* de la **reabsorción de NaCl:** la membrana luminal de las células proximales finales contiene dos mecanismos de intercambio, incluido el conocido intercambiador de Na^+-H^+ y un **intercambiador de aniones Cl^--formiato,** guiado por la alta concentración de Cl^- en el líquido tubular. La función combinada de los dos intercambiadores es transportar NaCl del lumen al interior de la célula. El Na^+ es eliminado después hacia la sangre por la Na^+-K^+ ATPasa y el Cl^- pasa a la sangre por difusión.

El componente *paracelular* también depende de la elevada concentración de Cl^- en el líquido tubular. Las uniones herméticas entre las células del túbulo proximal no son, de hecho, herméticas: son bastante permeables a solutos pequeños como el NaCl y al agua. Por tanto, el gradiente de concentración de Cl^- dirige la difusión de Cl^- entre las células, del lumen a la sangre. Esta difusión de Cl^- crea un **potencial de difusión de Cl^-,** haciendo el **lumen positivo** respecto a la sangre. Después se produce la reabsorción de Na^+, guiada por la diferencia de potencial positivo en el lumen. Igual que la vía celular, el resultado neto de la vía paracelular es la reabsorción de NaCl.

Reabsorción isosmótica

La reabsorción isosmótica es la característica distintiva de la función del túbulo proximal: la reabsorción de soluto y agua se acopla y son proporcionales entre sí. Por tanto, si se reabsorbe un 67% del soluto filtrado en el túbulo proximal, entonces también se reabsorberá un 67% del agua filtrada.

¿Qué solutos incluyen el término general «soluto»? El principal catión es el Na^+, con sus aniones acompañantes HCO_3^- (túbulo proximal inicial) y Cl^- (túbulo proximal final). Los aniones menores son el fosfato, el lactato y el citrato. Otros solutos son la glucosa y los aminoácidos. Sin embargo, cuantitativamente, la mayor parte del soluto reabsorbido por el túbulo proximal es NaCl y NaHCO_3.

Una de las consecuencias de la reabsorción isosmótica ya se ha mencionado: los valores de **$[\text{LT/P}]_{\text{Na}^+}$ y $[\text{LT/P}]_{\text{osmolaridad}} = 1{,}0$** a lo largo de todo el túbulo proximal. Esto resulta sorprendente porque hay una reabsorción extensa de Na^+ y soluto (osmoles) a lo largo

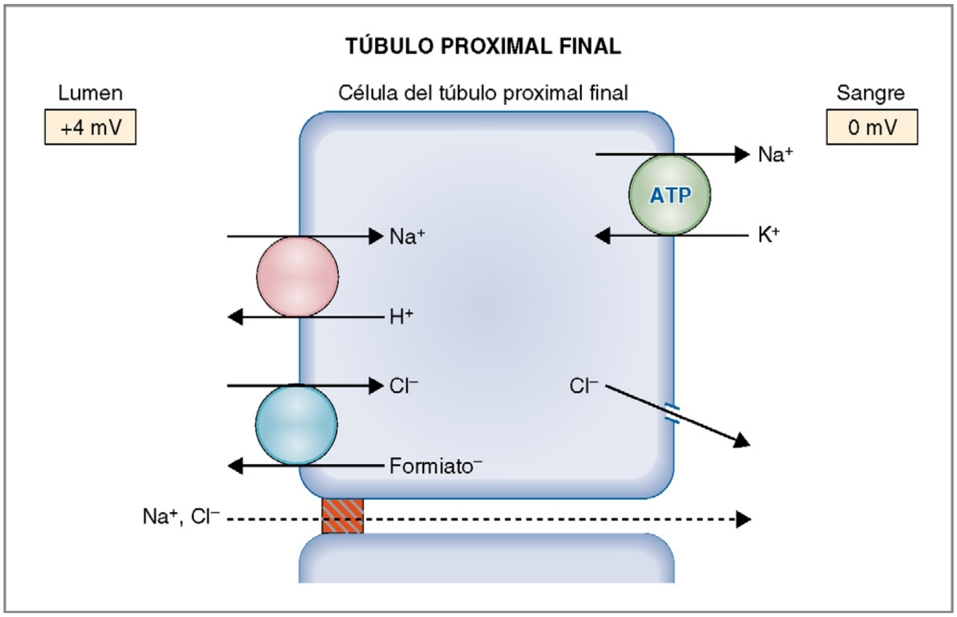


Figura 6-21 Mecanismos celulares de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal final. La diferencia de potencial transepitelial es de +4 mV. ATP, trifosfato de adenosina.

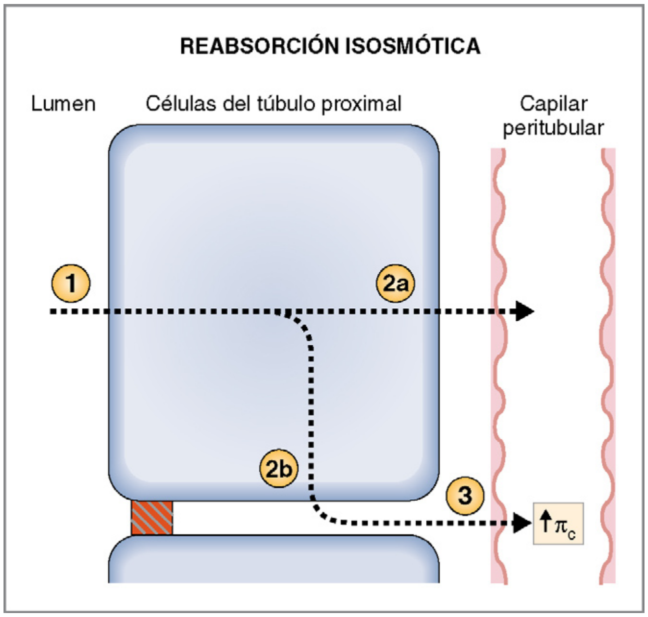


Figura 6-22 Mecanismo de reabsorción isosmótica en el túbulo proximal. Las *flechas discontinuas* muestran las vías de reabsorción. Véase el texto para una explicación de los números en círculo. π_c, presión oncótica capilar peritubular.

del túbulo proximal. El motivo de que estos cocientes se mantengan en un valor de 1,0 es que la reabsorción de agua se acopla directamente con la reabsorción de Na^+ y la reabsorción total de soluto.

La figura 6-22 muestra un diagrama del **mecanismo de la reabsorción isosmótica.** Una pregunta fundamental que hay que plantear es: *¿sigue la reabsorción de soluto a la de agua o sigue la reabsorción de agua a la de soluto?* La respuesta es que la reabsorción de soluto es el primer fenómeno y el agua sigue pasivamente, como se explica en la figura 6-22. Las vías de reabsorción de soluto y agua se muestran con las líneas entrecortadas y los números en círculo de la figura se relacionan con los siguientes pasos:

1. El Na^+ entra en la célula por la membrana luminal mediante cualquiera de los mecanismos descritos en las secciones anteriores. Dado que la membrana luminal es muy permeable al agua, el agua sigue al soluto para mantener la isosmolaridad.
2. El Na^+ es bombeado fuera de célula por la Na^+-K^+ ATPasa, localizada en las membranas peritubular o basolateral. («Basal» se refiere a las membranas celulares que están de cara al capilar peritubular [2a] y «lateral» se refiere a las membranas celulares que están de cara a los espacios laterales entre las células [2b].) A medida que se bombea Na^+ fuera de la célula, el agua vuelve a seguir pasivamente.
3. El **espacio intercelular lateral** es una vía importante en la reabsorción de soluto y agua. El líquido isosmótico se acumula en estos espacios entre las células del túbulo proximal, como se ha descrito en el paso 2. (Las microfotografías electrónicas muestran los espacios que realmente se ensanchan cuando aumenta la reabsorción en el túbulo proximal.) Sobre este líquido isosmótico en los espacios actúan después las fuerzas de Starling en el capilar peritubular.

   La principal fuerza de Starling que dirige la reabsorción es la **alta presión oncótica** (**π_c**) de la sangre capilar peritubular. Recuérdese que la filtración glomerular eleva la concentración de proteínas (y la π_c) en la sangre capilar glomerular; esta sangre sale de los capilares glomerulares para convertirse en sangre capilar peritubular. La π_c alta es una presión que favorece la reabsorción de líquido isosmótico.

Equilibrio glomerulotubular

El equilibrio glomerulotubular es el principal mecanismo regulador del túbulo proximal. Describe el equilibrio entre filtración (glomérulo) y reabsorción (túbulo proximal), que se ilustra mediante el siguiente ejemplo: si la TFG aumentara el 1% espontáneamente, la carga filtrada de Na^+ también aumentaría el 1% (carga filtrada = TFG × $[P]_X$). Por tanto, si la TFG es de 180 l/día y la $[P]_{Na^+}$ es de 140 mEq/l, la carga filtrada de Na^+ es de 25.200 mEq/día. Un aumento del 1% en la carga filtrada de Na^+ se corresponde con un aumento de 252 mEq/día. Si no hubiera un aumento acompañante de la reabsorción, entonces se excretarían 252 mEq/día *extra* de Na^+ por la orina. Dado que la cantidad total de Na^+ en el LEC es de sólo 1.960 mEq (14 l × 140 mEq/l), una pérdida de 252 mEq/día es muy significativa.

Sin embargo, esta pérdida de Na^+ no se produce por el mecanismo protector del equilibrio glomerulotubular. El equilibrio glomerulotubular asegura que **se reabsorba una fracción constante de la carga filtrada** en el túbulo proximal, aunque la carga filtrada aumente o disminuya. Esta fracción constante (o porcentaje) se mantiene normalmente en el 67% de la carga filtrada (ahora un número conocido).

¿Cómo se «comunica» el glomérulo con el túbulo proximal para mantener constante la reabsorción fraccionaria? En el mecanismo del equilibrio glomerulotubular intervienen la fracción de filtración y las fuerzas de Starling en la sangre capilar peritubular (v. fig. 6-22). En el ejemplo anterior se afirma que la TFG aumenta un 1% espontáneamente, sin cambios en el FPR. En consecuencia, la **fracción de filtración** (TFG/FPR) aumenta, lo que significa que se filtra una fracción de líquido mayor de lo habitual en la sangre capilar glomerular. Por consiguiente, la concentración de proteínas y la presión oncótica de la sangre capilar glomerular aumentan más de lo habitual. Esta sangre se convierte en sangre capilar peritubular, pero ahora con una **π_c mayor** de lo habitual. Debido a que la π_c es la fuerza impulsora más importante en la reabsorción de líquido isosmótico en el túbulo proximal, la reabsorción aumenta.

En resumen, los aumentos en la TFG aumentan la fracción de filtración, lo que a su vez incrementa la π_c y la reabsorción en el túbulo proximal; los descensos en la TFG reducen la fracción de filtración, lo que disminuye la π_c y la reabsorción. Por tanto, se mantiene la proporcionalidad entre filtración y reabsorción en el túbulo proximal (es decir, existe un equilibrio glomerulotubular).

Cambios en el volumen de líquido extracelular

El equilibrio glomerulotubular asegura que el 67% del Na^+ y agua filtrados se reabsorban en el túbulo proximal. Este equilibrio se mantiene porque el glomérulo se comunica con el túbulo proximal por cambios en la π_c de la sangre capilar peritubular. Sin embargo, el *equilibrio glomerulotubular puede alterarse* por cambios en el volumen de LEC. Los mecanismos subyacentes a estos cambios pueden explicarse por las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares (fig. 6-23).

- La **expansión del volumen de LEC** reduce la reabsorción fraccionaria en el túbulo proximal (v. fig. 6-23A). Cuando aumenta el volumen de LEC (p. ej., por infusión de NaCl isotónico), la concentración de proteínas plasmáticas disminuye por dilución y la presión hidrostática capilar (P_c) aumenta. En los capilares peritubulares, estos cambios provocan un descenso de la π_c y un aumento de la P_c. Ambos cambios de las fuerzas de Starling en el capilar peritubular producen un **descenso de la reabsorción fraccionaria** de líquido isosmótico en el túbulo proximal. Una porción del líquido que se habría reabsorbido vuelve al lumen tubular (a través de la unión hermética) y es excretado. Esta alteración del equilibrio glomerulotubular es uno de los mecanismos que ayuda a excretar el exceso de NaCl y agua cuando hay una expansión del volumen de LEC.
- La **contracción del volumen de LEC** produce un aumento de la reabsorción fraccionaria en el túbulo proximal (v. fig. 6-23B). Cuando disminuye el volumen de LEC (p. ej., por diarrea o vómitos), aumenta la concentración de proteínas plasmáticas (se concentran) y la presión hidrostática capilar disminuye. En consecuencia, aumenta la π_c y desciende la P_c de la sangre capilar peritubular. Estos cambios en las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares producen un **aumento de la reabsorción fraccionaria** del líquido isosmótico. Esta alteración del equilibrio glomerulotubular es un mecanismo protector lógico, porque los riñones están intentando restaurar el volumen de LEC reabsorbiendo más soluto y agua de lo habitual.

Además de las fuerzas de Starling, un segundo mecanismo contribuye al aumento de la reabsorción en el túbulo proximal que se produce en la contracción del volumen de LEC. Un descenso del volumen de LEC provoca el descenso del volumen sanguíneo y de la presión arterial que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La **angiotensina II** estimula el **intercambio de Na^+-H^+** en el túbulo proximal y, por tanto, estimula la reabsorción de Na^+, HCO_3^- y agua. Debido a que el mecanismo de la angiotensina II estimula específicamente la reabsorción de HCO_3^- (junto con Na^+ y agua), la contracción del volumen de LEC produce una **alcalosis por contracción** (alcalosis metabólica secundaria a la contracción del volumen), que se explica en el capítulo 7.

ASA DE HENLE

El asa de Henle consta de tres segmentos: la rama descendente delgada, la rama ascendente delgada y la rama ascendente gruesa. Juntos, los tres segmentos se encargan

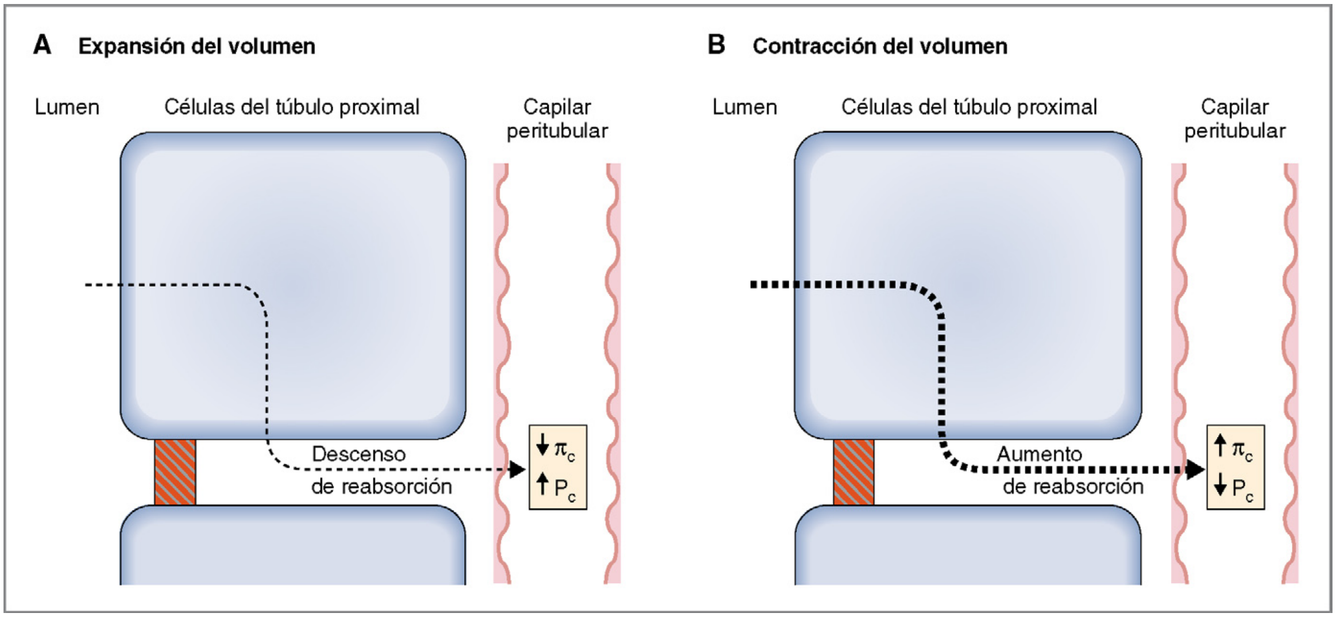


Figura 6-23 Efectos de la expansión del volumen de LEC (A) y de la contracción del volumen de LEC (B) sobre la reabsorción de líquido isosmótico en el túbulo proximal. Los cambios en las fuerzas de Starling en la sangre capilar peritubular son los responsables de los efectos. π_c, presión oncótica capilar peritubular; P_c, presión hidrostática capilar peritubular.

de la multiplicación por contracorriente, esencial en la concentración y dilución de la orina. La multiplicación por contracorriente se trata más adelante en este capítulo.

Rama descendente delgada y rama ascendente delgada

Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle se caracterizan principalmente por su alta permeabilidad a los solutos pequeños y al agua. La **rama descendente delgada** es permeable al agua y a pequeños solutos como NaCl y urea. En la multiplicación por contracorriente, el agua sale de la rama descendente delgada, los solutos van hacia su interior y el líquido tubular se vuelve progresivamente hiperosmótico a medida que fluye por la rama descendente. La **rama ascendente delgada** también es permeable al NaCl, pero impermeable al agua. Durante la multiplicación por contracorriente, el soluto sale de la rama ascendente delgada sin agua acompañante y el líquido tubular se vuelve progresivamente hiposmótico a medida que fluye por la rama ascendente.

Rama ascendente gruesa

A diferencia de las ramas delgadas, que sólo tienen propiedades de permeabilidad pasiva, la rama ascendente gruesa reabsorbe una cantidad significativa de Na^+ mediante un mecanismo activo. Normalmente, la rama ascendente gruesa reabsorbe alrededor del **25%** del Na^+ filtrado.

El mecanismo de reabsorción es **dependiente de la carga** (una propiedad compartida por el túbulo distal). Dependiente de la carga significa que a más Na^+ liberado a la rama ascendente gruesa, más se reabsorbe. Esta propiedad de dependencia de la carga explica que la inhibición de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal produzca aumentos en la excreción de Na^+ inferiores a los esperados. Por ejemplo, un diurético que actúa en el túbulo proximal normalmente produce sólo una diuresis leve. Aunque el diurético no inhibe la reabsorción proximal de Na^+, parte del Na^+ «extra» liberado al asa de Henle es reabsorbido por el mecanismo dependiente de la carga. Por tanto, el asa de Henle (y el túbulo distal) compensa parcialmente el efecto diurético proximal.

En la figura 6-24 se muestra el mecanismo celular en la rama ascendente gruesa. Como muestra la figura, la membrana luminal contiene un **cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$** (un cotransportador de tres iones). La energía para el cotransportador procede del ya conocido gradiente de Na^+, mantenido por la Na^+-K^+ ATPasa en las membranas basolaterales. La reabsorción neta de Na^+, K^+ y Cl^- en la rama ascendente gruesa se produce de la siguiente forma: los tres iones son transportados a la célula con el cotransportador; el Na^+ es bombeado hacia el exterior de la célula por la Na^+-K^+ ATPasa, y el Cl^- y el K^+ se difunden por canales en la membrana basolateral, a favor de sus gradientes electroquímicos correspondientes. Como se muestra en la figura, la mayor parte del K^+ (no todo) que entra en la célula por el cotransportador de tres iones sale de la célula a través de la membrana basolateral. Sin embargo, una porción del K^+ vuelve a difundirse al lumen. Una consecuencia de este reciclaje de K^+ a través de la membrana luminal es que el cotransportador es **electrogénico:** lleva ligeramente más carga negativa que positiva al interior de la célula. La propiedad electrogénica del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ produce una **diferencia de potencial positivo en el lumen** en las células de la rama ascendente gruesa. La función del potencial positivo en el lumen en la reabsorción de cationes divalentes como Ca^{2+} y Mg^{2+} se explica más adelante en este capítulo.

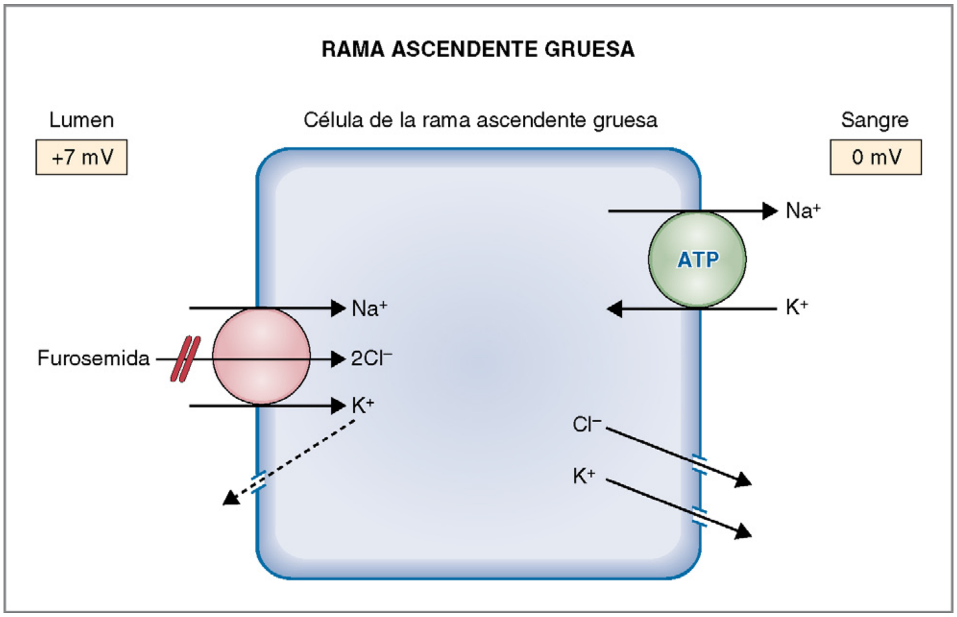


Figura 6-24 Mecanismo celular de la reabsorción de Na^+ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La diferencia de potencial transepitelial es de +7 mV. ATP, trifosfato de adenosina.

La rama ascendente gruesa es el lugar de acción de los diuréticos más potentes, los **diuréticos del asa** (p. ej., furosemida, bumetanida y ácido etacrínico). Los diuréticos del asa son ácidos orgánicos relacionados con el PAH. A pH fisiológico, los diuréticos de asa son aniones que se unen al lugar de fijación del Cl^- del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$. Cuando el diurético se une al lugar de fijación del Cl^-, el cotransportador de tres iones no puede seguir el ciclo y el transporte se detiene. A dosis máximas, los diuréticos de asa inhiben completamente la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa y, teóricamente, pueden causar la excreción de hasta el 25% del Na^+ filtrado.

Las células de la rama ascendente gruesa son **impermeables al agua,** una característica poco habitual porque prácticamente todas las membranas celulares son muy permeables al agua. Como consecuencia de esta impermeabilidad, el NaCl es reabsorbido por la rama ascendente gruesa, pero el agua no lo acompaña. Por esta razón, la rama ascendente gruesa también se llama **segmento diluyente:** el soluto es reabsorbido, pero el agua se queda, *diluyendo* el líquido tubular. Se ve una prueba de esta función diluyente en los valores de la concentración de Na^+ y la osmolaridad del líquido tubular. El líquido tubular que sale de la rama ascendente gruesa tiene una concentración de Na^+ y una osmolaridad menores que la sangre y, en consecuencia, $\mathbf{[LT/P]_{Na^+}}$ **y** $\mathbf{[LT/P]_{osmolaridad} < 1{,}0}$**.**

TÚBULO DISTAL Y TÚBULO COLECTOR

El túbulo distal y el túbulo colector forman la **nefrona terminal** y juntos reabsorben alrededor del 8% del Na^+ filtrado. Igual que la rama ascendente gruesa, la reabsorción en la nefrona terminal **depende de la carga,** con una capacidad considerable para reabsorber el Na^+ extra que puede liberarse del túbulo proximal. El mecanismo de transporte del Na^+ en el túbulo distal inicial difiere del túbulo distal final y el túbulo colector y cada segmento se explicará por separado.

Túbulo distal inicial

El túbulo distal inicial reabsorbe el **5%** del Na^+ filtrado. A nivel celular, el mecanismo es un **cotransportador de** $\mathbf{Na^+}$**-**$\mathbf{Cl^-}$ en la membrana luminal, cuya energía deriva del gradiente de Na^+ (fig. 6-25). Hay una reabsorción neta de Na^+ y Cl^- en el túbulo distal inicial que se explica a continuación: los dos iones entran en la célula con el cotransportador de Na^+-Cl^-; el Na^+ es bombeado después al exterior de la célula, a la sangre, por la Na^+-K^+ ATPasa y el Cl^- sale de la célula por los canales de Cl^- en la membrana basolateral.

El cotransportador de Na^+-Cl^- del túbulo distal inicial difiere del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la rama ascendente gruesa en los siguientes aspectos: transporta dos iones (no tres), es electroneutro (no electrogénico) y se inhibe con una clase diferente de diuréticos, los **diuréticos tiazídicos** (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida y metolazona). Igual que los diuréticos de asa, las tiazidas son ácidos orgánicos, que son aniones a pH fisiológico. Los diuréticos tiazídicos se unen al lugar de Cl^- del cotransportador de Na^+-Cl^- e impiden el ciclo, inhibiendo, por tanto, la reabsorción de NaCl en el túbulo distal inicial.

Igual que la rama ascendente gruesa, el túbulo distal inicial es **impermeable al agua.** Por tanto, reabsorbe soluto, pero deja el agua atrás, que luego es diluida por el líquido tubular. Por esta razón, el túbulo distal inicial se llama **segmento diluyente *cortical*** («cortical» porque los túbulos distales están en la corteza renal). Recuérdese que el líquido tubular que entra en el túbulo distal inicial *ya* está diluido

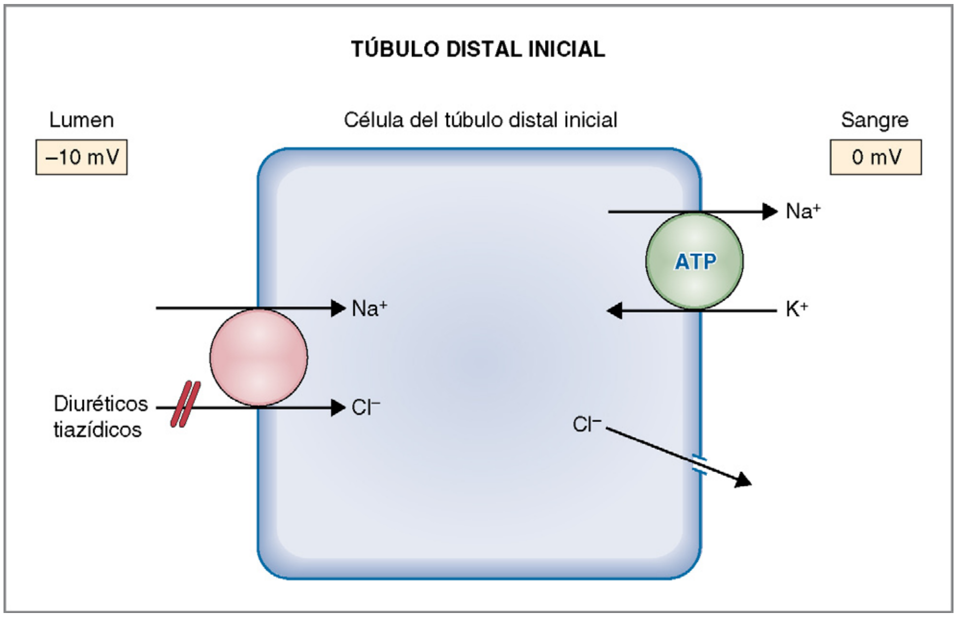


Figura 6-25 Mecanismo celular de la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal inicial. La diferencia de potencial transepitelial es de –10 mV. ATP, trifosfato de adenosina.

(en comparación con la sangre) por la función de la rama ascendente gruesa; el túbulo distal inicial lo diluye *más*.

Túbulo distal final y túbulo colector

Anatómica y funcionalmente, el túbulo distal final y el túbulo colector son similares y pueden explicarse juntos. Hay dos tipos de células principales intercalados entre estos segmentos: las **células principales** y las **células α-intercaladas.** Las células principales intervienen en la reabsorción de Na^+, la secreción de K^+ y la reabsorción de agua; las células α-intercaladas intervienen en la reabsorción de K^+ y la secreción de H^+. La explicación en este apartado se centrará en la reabsorción de Na^+ por las células principales. La reabsorción de agua, la reabsorción de K^+ y la secreción de K^+ se explican más adelante en este capítulo y la secreción de H^+, en el capítulo 7.

El túbulo distal final y el túbulo colector reabsorben sólo el **3%** del Na^+ filtrado. Cuantitativamente, esta cantidad es pequeña en comparación con las cantidades reabsorbidas en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa e incluso el túbulo distal inicial. Sin embargo, el túbulo distal final y el túbulo colector son los últimos segmentos de la nefrona que influyen en la cantidad de Na^+ que debe excretarse (es decir, ajustan la reabsorción de Na^+).

En la figura 6-26 se muestra el mecanismo de reabsorción del Na^+ en las **células principales** del túbulo distal final y el túbulo colector. En vez de los mecanismos de transporte acoplados observados en otros segmentos de la nefrona, la membrana luminal de las células principales contiene **canales de Na^+** (canales de Na^+ epiteliales o **ENaC**). El Na^+ difunde a través de estos canales a favor de su gradiente electroquímico, del lumen al interior de la célula. El Na^+ es bombeado después fuera de la célula por la Na^+-K^+ ATPasa en la membrana basolateral. El anión que acompaña al Na^+ es principalmente Cl^-, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de transporte del Cl^-.

Dado el papel fundamental del túbulo distal final y del túbulo colector en los ajustes de la excreción de Na^+, no sorprende que la reabsorción de Na^+ en estos segmentos esté regulada hormonalmente. La **aldosterona** es una hormona esteroidea que actúa directamente sobre las células principales para **aumentar la reabsorción de Na^+.** La aldosterona se segrega en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, es liberada a las células principales por la circulación y se difunde a las células a través de la membrana celular basolateral. En la célula, la hormona es transferida al núcleo, donde dirige la síntesis de ARN mensajeros (ARNm) específicos. Estos ARNm luego dirigen la síntesis de nuevas proteínas que intervienen en la reabsorción de Na^+ por las células principales. Las proteínas inducidas por la aldosterona incluyen el propio **canal de Na^+** de la membrana luminal, la Na^+-K^+ ATPasa y enzimas del ciclo de Krebs (p. ej., citrato sintasa).

La reabsorción de Na^+ por las células principales está inhibida por los **diuréticos ahorradores de K^+** (p. ej., amilorida, triamtereno y espironolactona). La **espironolactona,** un esteroide y antagonista de la aldosterona, impide la entrada de aldosterona en el núcleo de las células principales y, por tanto, bloquea la síntesis de ARNm y nuevas proteínas. **Amilorida** y **triamtereno** se unen a los canales de Na^+ en la membrana luminal e inhiben el aumento inducido por la aldosterona en la reabsorción de Na^+. Los diuréticos ahorradores de K^+ producen sólo una diuresis leve porque inhiben un pequeño porcentaje de la reabsorción total de Na^+. Sin embargo, como su nombre indica, su principal indicación, combinados con otros diuréticos, es inhibir la secreción de K^+ por las células principales, como se explica en el apartado sobre el control del K^+.

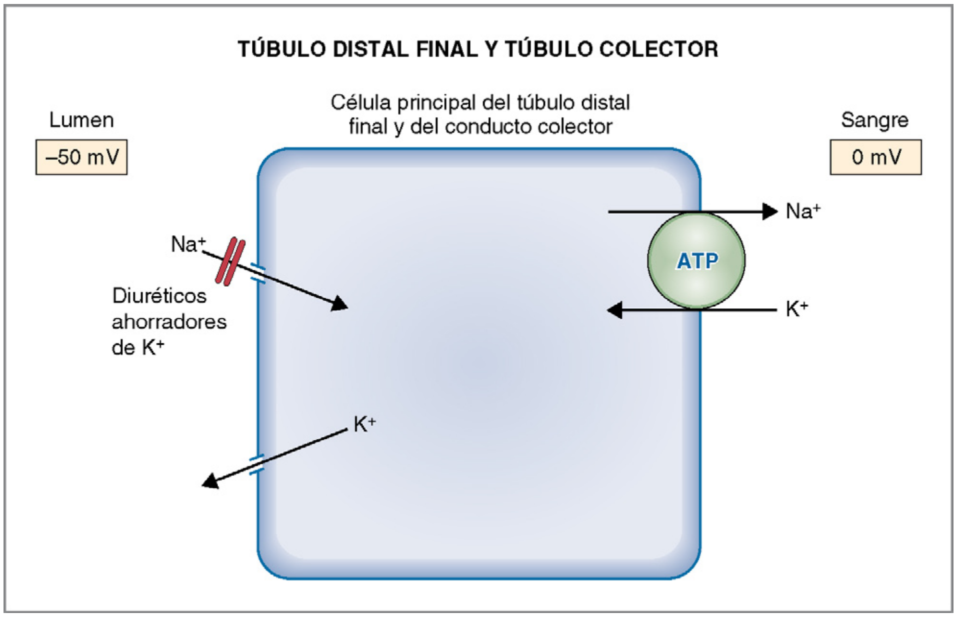

TÚBULO DISTAL FINAL Y TÚBULO COLECTOR
Lumen
–50 mV
Célula principal del túbulo distal final y del conducto colector
Sangre
0 mV
Na+
Diuréticos ahorradores de K+
ATP
Na+
K+
K+

Figura 6-26 Mecanismo celular de la reabsorción de Na^+ en las células principales del túbulo distal final y del túbulo colector. La diferencia de potencial transepitelial es de –50 mV. ATP, trifosfato de adenosina.

La **reabsorción de agua** por el túbulo distal final y el túbulo colector es variable, como se explica más adelante en este capítulo. La permeabilidad al agua de las células principales está controlada por la **ADH,** segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis según la necesidad corporal de agua. Cuando las concentraciones de ADH son bajas o ausentes, la permeabilidad al agua de las células principales es baja y se reabsorbe poco o nada de agua junto con el NaCl. Cuando las concentraciones de ADH son elevadas, la permeabilidad al agua de las células principales es alta y el agua se reabsorbe con NaCl.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE NA$^+$

El Na^+ y sus aniones asociados Cl^- y HCO_3^- son los solutos mayores del LEC. A su vez, la cantidad de Na^+ del LEC determina su volumen. Por consiguiente, un aumento en la cantidad de Na^+ en el cuerpo produce un aumento del volumen de LEC, del volumen sanguíneo y de la presión arterial; un descenso de la cantidad de Na^+ produce un descenso del volumen de LEC, del volumen sanguíneo y de la presión arterial.

Un concepto útil para entender la regulación del balance de Na^+ es el del **volumen de sangre arterial efectivo (VSAE).** El VSAE es la porción del volumen de LEC contenido en las arterias y el volumen que perfunde los tejidos «efectivamente». En general, los cambios en el volumen de LEC comportan cambios en el VSAE en la misma dirección. Por ejemplo, aumentos del volumen de LEC se asocian a aumentos del VSAE, y descensos del volumen de LEC se asocian a descensos del VSAE. Sin embargo hay excepciones, como el edema, en el que un *aumento* del volumen de LEC se asocia a un *descenso* del VSAE (por filtración excesiva de líquido de los capilares al líquido intersticial). Los riñones detectan los cambios en el VSAE y, mediante varios mecanismos, dirigen los cambios en la excreción de Na^+ que intentan normalizar el VSAE.

Los mecanismos renales que regulan la excreción de Na^+ incluyen la actividad nerviosa simpática, el péptido natriurético auricular (PNA), las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, de la siguiente forma:

1. **Actividad nerviosa simpática.** La actividad simpática se activa mediante el mecanismo barorreceptor como respuesta a un descenso de la presión arterial y provoca la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y el aumento de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal.
2. **Péptido natriurético auricular (PNA).** El PNA se segrega en las aurículas como respuesta a un aumento del volumen de LEC y provoca la vasodilatación de las arteriolas aferentes, la vasoconstricción de las arteriolas eferentes, el aumento de la TFG y el descenso de la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal final y los túbulos colectores. Otros péptidos de la familia del PNA tienen efectos similares al aumento de la TFG y disminuyen la reabsorción renal de Na^+. Entre ellos se incluyen la **urodilatina,** segregada por el riñón, y el **péptido natriurético cerebral (PNC),** segregado por células auriculares cardíacas y el cerebro.
3. **Fuerzas de Starling en los capilares peritubulares.** Antes se ha explicado la función de las fuerzas de Starling en el contexto del equilibrio glomerulotubular. Brevemente, los aumentos del volumen de LEC diluyen la π_c e inhiben la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal; los descensos del volumen de LEC concentran la π_c y estimulan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal.
4. **Sistema renina-angiotensina-aldosterona.** Se activa en respuesta a un descenso de la presión arterial (es decir, un descenso de la presión de perfusión renal). Como se ha explicado antes, la angiotensina II estimula la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal (intercambio de Na^+-H^+) y la aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal final y el túbulo colector.

Se considerarán dos ejemplos en los que se utilizan estos mecanismos para restaurar el equilibrio del Na^+: la respuesta de los riñones a un aumento de la ingesta de Na^+ y la respuesta de los riñones a una ingesta reducida de Na^+.

Respuesta al aumento de la ingesta de Na$^+$

Cuando una persona toma una dieta rica en Na^+, puesto que el Na^+ se distribuye principalmente en el LEC, se produce un aumento del volumen de LEC y del VSAE. El aumento del VSAE se detecta y los riñones dirigen un aumento de la excreción de Na^+ para intentar normalizar el volumen de LEC y el VSAE (fig. 6-27).

Respuesta a una ingesta reducida de Na$^+$

Cuando una persona toma una dieta pobre en Na^+, se produce un descenso del volumen de LEC y del VSAE. El descenso del VSAE se detecta y los riñones dirigen un descenso de la excreción de Na^+ para intentar normalizar el volumen de LEC y el VSAE (fig. 6-28).

Equilibrio del potasio

El mantenimiento del equilibrio del potasio (K^+) es básico para la función normal de los tejidos excitables (p. ej., nervio, músculo esquelético, músculo cardíaco). Recuérdese de los capítulos 1 y 4 que el gradiente de concentración de K^+ a través de las membranas celulares excitables determina el potencial de membrana en reposo. Recuérdese también que los cambios en el potencial de membrana en reposo modifican la excitabilidad al abrir o cerrar compuertas en los canales de Na^+, que se encargan de la fase de ascenso del potencial de acción. Los cambios en la concentración intracelular o extracelular de K^+

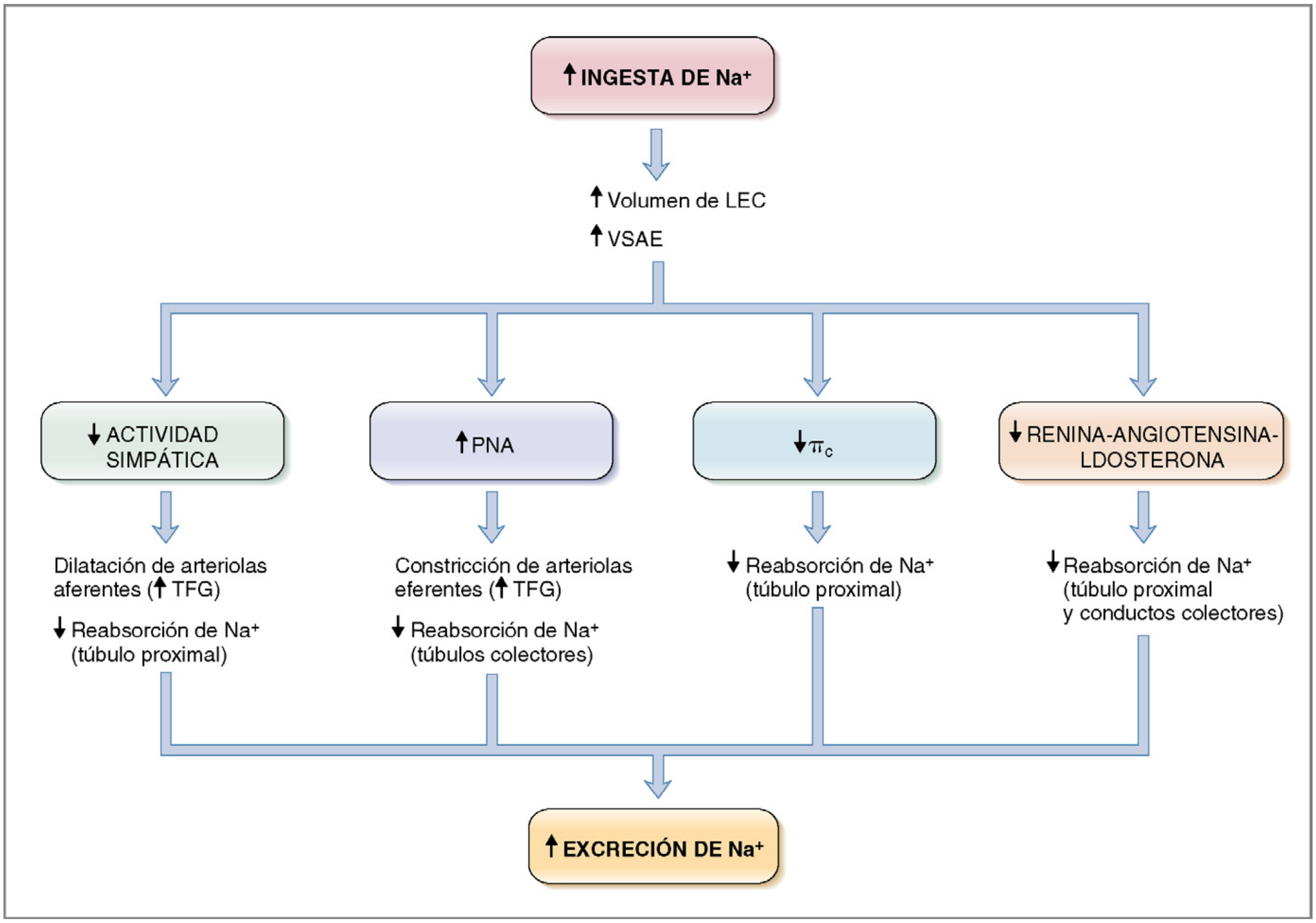

↑ INGESTA DE Na+
↑ Volumen de LEC
↑ VSAE
↓ ACTIVIDAD SIMPÁTICA
↑ PNA
↓ πc
↓ RENINA-ANGIOTENSINA-LDOSTERONA
Dilatación de arteriolas aferentes (↑ TFG)
↓ Reabsorción de Na+ (túbulo proximal)
Constricción de arteriolas eferentes (↑ TFG)
↓ Reabsorción de Na+ (túbulos colectores)
↓ Reabsorción de Na+ (túbulo proximal)
↓ Reabsorción de Na+ (túbulo proximal y conductos colectores)
↑ EXCRECIÓN DE Na+

Figura 6-27 **Respuestas al aumento de la ingesta de Na$^+$.** LEC, líquido extracelular; π_C, presión oncótica capilar peritubular; PNA, Péptido natriurético auricular; TFG, tasa de filtración glomerular; VSAE, volumen de sangre arterial efectivo.

alteran el potencial de membrana en reposo y, en consecuencia, modifican la excitabilidad de estos tejidos.

La mayor parte del **K$^+$ corporal total** se encuentra en el LIC: el 98% del contenido total de K$^+$ está en el compartimento intracelular y el 2% está en el compartimento extracelular. Una consecuencia de esta distribución es que la concentración intracelular de K$^+$ (150 mEq/l) es mucho mayor que la extracelular (4,5 mEq/l). Este gran gradiente de concentración de K$^+$ es mantenido por la Na$^+$-K$^+$ ATPasa, que se encuentra en todas las membranas celulares.

La gran cantidad de K$^+$ presente en el compartimento intracelular resulta un desafío para mantener la baja concentración extracelular de K$^+$. Un pequeño desplazamiento de K$^+$ hacia el interior o el exterior de las células puede producir un gran cambio en la concentración extracelular de K$^+$. La distribución de K$^+$ a través de las membranas celulares se llama **equilibrio interno del K$^+$.** Hormonas, fármacos y varios estados patológicos alteran esta distribución y, en consecuencia, pueden alterar la concentración extracelular de K$^+$.

Otro desafío para mantener la baja concentración extracelular de K$^+$ es la variación de la ingesta dietética de K$^+$ en los humanos: el K$^+$ de la dieta puede oscilar entre sólo 50 mEq/día y alcanzar 150 mEq/día. Para mantener el equilibrio de K$^+$, la excreción urinaria de K$^+$ debe ser igual a la ingesta de K$^+$. Por tanto, la excreción urinaria de K$^+$ debe ser capaz de oscilar entre 50 y 150 mEq/día. Los mecanismos renales que permiten esta variabilidad se denominan **equilibrio externo del K$^+$.**

EQUILIBRIO INTERNO DEL K$^+$

El equilibrio interno del K$^+$ es la distribución de K$^+$ a través de las membranas celulares. Es importante volver a hacer hincapié en que la mayor parte del K$^+$ se encuentra en el interior de las células y que incluso pequeños desplazamientos de K$^+$ a través de las membranas celulares pueden provocar grandes cambios en las concentraciones de K$^+$ en el LEC y la sangre. Los efectos de las hormonas, los fármacos y de los estados patológicos que alteran esta distribución del K$^+$ se enumeran en la figura 6-29 y en la tabla 6-8. Un desplazamiento de K$^+$ fuera de las células produce un aumento de la concentración sanguínea de K$^+$ llamado **hiperpotasemia.** Un desplazamiento de K$^+$ hacia el interior de las células produce un

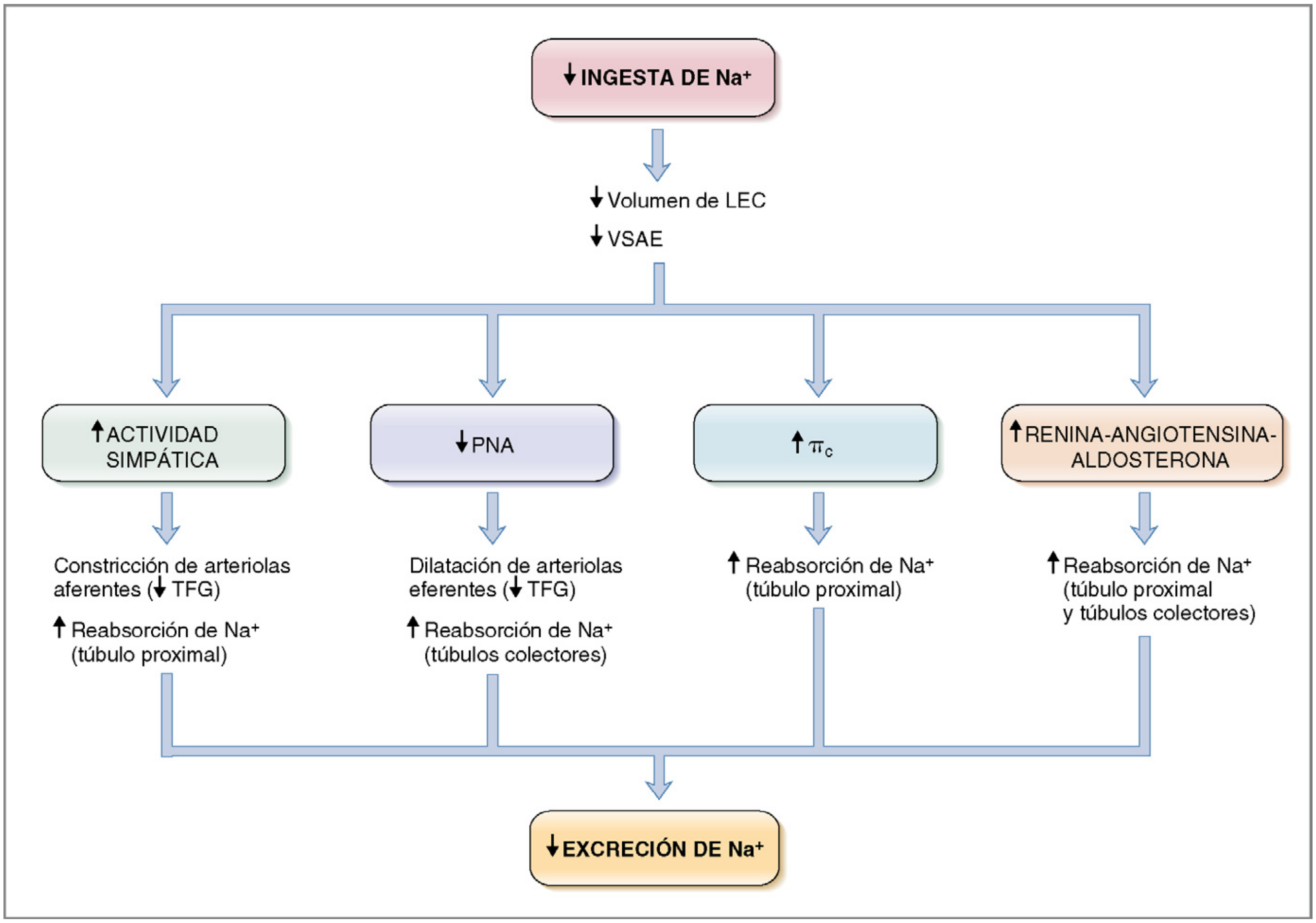

↓INGESTA DE Na$^+$
↓Volumen de LEC
↓VSAE
↑ACTIVIDAD SIMPÁTICA
↓PNA
↑π_c
↑RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
Constricción de arteriolas aferentes (↓ TFG)
↑ Reabsorción de Na$^+$ (túbulo proximal)
Dilatación de arteriolas eferentes (↓ TFG)
↑ Reabsorción de Na$^+$ (túbulos colectores)
↑ Reabsorción de Na$^+$ (túbulo proximal)
↑ Reabsorción de Na$^+$ (túbulo proximal y túbulos colectores)
↓EXCRECIÓN DE Na$^+$

Figura 6-28 **Respuestas a una ingesta reducida de Na$^+$.** LEC, líquido extracelular; π_C, presión oncótica capilar peritubular; PNA, péptido natriurético auricular; TFG, tasa de filtración glomerular; VSAE, volumen de sangre arterial efectivo.

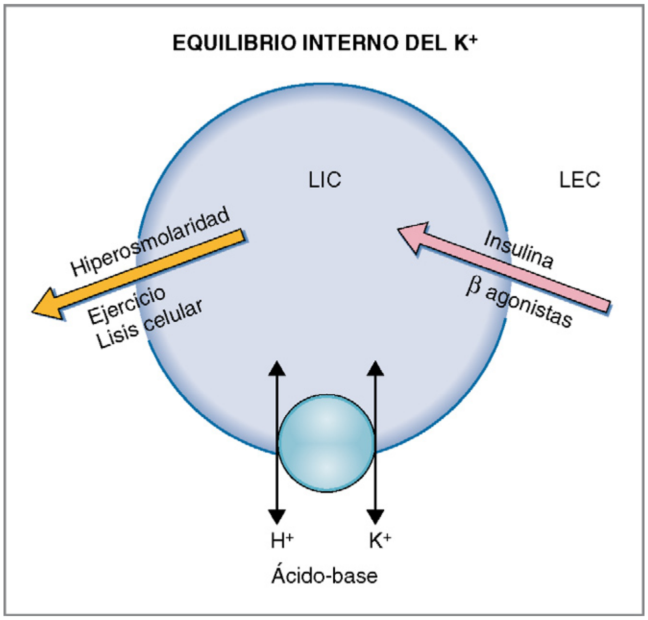

EQUILIBRIO INTERNO DEL K$^+$
LIC
LEC
Hiperosmolaridad
Ejercicio
Lisis celular
Insulina
β agonistas
H$^+$
K$^+$
Ácido-base

Figura 6-29 **Agentes que alteran el equilibrio interno del K$^+$.** Las *flechas* muestran las direcciones del movimiento de K$^+$ hacia el interior y hacia el exterior de las células. LEC, Líquido extracelular; LIC, líquido intracelular.

Tabla 6-8 Equilibrio interno del K$^+$. Desplazamientos a través de las membranas celulares

Causas de desplazamiento de K$^+$ hacia el exterior de las células → Hiperpotasemia	Causas de desplazamiento de K$^+$ hacia el interior de las células → Hipopotasemia
Deficiencia de insulina	Insulina
Antagonistas β_2-adrenérgicos	Agonistas β_2-adrenérgicos
Agonistas α-adrenérgicos	Antagonistas α-adrenérgicos
Acidosis	Alcalosis
Hiperosmolaridad	Hiposmolaridad
Lisis celular	
Ejercicio	

descenso de la concentración sanguínea de K^+ denominado **hipopotasemia.**

Insulina

La **insulina** estimula la captación celular de K^+ al aumentar la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa. Fisiológicamente, este efecto de la insulina se encarga de la captación celular del K^+ dietético después de una comida. Por tanto, en respuesta a la ingesta de comida se segrega insulina en el páncreas endocrino. Un efecto de la insulina (además de estimular la captación celular de glucosa) es estimular la captación celular de K^+. Esta acción asegura que el K^+ ingerido no permanezca en el LEC y se produzca una hiperpotasemia.

Como sucede en la **diabetes mellitus de tipo 1,** la deficiencia de insulina produce el efecto contrario: el descenso de la captación celular de K^+ e **hiperpotasemia.** Cuando una persona con diabetes mellitus de tipo 1 no tratada ingiere una comida que contiene K^+, el K^+ permanece en el LEC porque no hay insulina para promover su captación celular. Por el contrario, concentraciones elevadas de insulina pueden causar una hipopotasemia.

Alteraciones ácido-base

Las alteraciones ácido-base con frecuencia se asocian a alteraciones del K^+. Uno de los mecanismos subyacentes del equilibrio interno del K^+ incluye un **intercambio H^+-K^+** en las membranas celulares. Este intercambio es útil porque el LIC tiene una capacidad tamponadora considerable del H^+. Para aprovechar estos tampones, el H^+ debe entrar o salir de las células. Sin embargo, para conservar la electroneutralidad, el H^+ no puede entrar ni salir de las células por sí mismo, sino que debe ir acompañado de un anión o intercambiarse con otro catión. Cuando el H^+ se intercambia con otro catión, es el K^+.

En la **alcalemia,** se reduce la concentración sanguínea de H^+: éste sale de las células y el K^+ entra, produciendo una **hipopotasemia.** Por otro lado, en la **acidemia** aumenta la concentración sanguínea de H^+: éste entra en las células y el K^+ sale, produciendo una **hiperpotasemia.**

Las alteraciones ácido-base *no siempre* producen un desplazamiento de K^+ por las membranas celulares; sin embargo, es importante señalar las siguientes excepciones: primero, la acidosis respiratoria y la alcalosis respiratoria normalmente *no* producen un desplazamiento de K^+ porque estos trastornos están causados por una alteración primaria del CO_2. Dado que el CO_2 es liposoluble, cruza libremente las membranas celulares y no necesita intercambiarse con el K^+ para conservar la electroneutralidad. Segundo, varias formas de acidosis metabólica se deben al exceso de un ácido orgánico (p. ej., ácido láctico, cetoácidos o ácido salicílico), que no requiere un desplazamiento de K^+. Cuando existe un anión orgánico como el lactato para entrar en la célula con H^+, la electroneutralidad se conserva. En el capítulo 7 se explican las condiciones bajo las que una alteración acidobásica causa un desplazamiento de K^+ y cuándo no.

Agonistas y antagonistas adrenérgicos

Las catecolaminas alteran la distribución del K^+ a través de las membranas celulares por dos receptores y mecanismos distintos. La activación de los **receptores β_2-adrenérgicos** por los β_2 agonistas (p. ej., albuterol), al aumentar la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa, provoca el desplazamiento de K^+ al interior de las células y puede producir hipopotasemia. Por otro lado, la activación de los **receptores a-adrenérgicos** provoca el desplazamiento de K^+ al exterior de las células y puede producir hiperpotasemia. Los efectos de los antagonistas adrenérgicos sobre la concentración sanguínea de K^+ también son previsibles: los antagonistas β_2-adrenérgicos (p. ej., propranolol) producen un desplazamiento de K^+ fuera de las células y los antagonistas α-adrenérgicos causan un desplazamiento de K^+ hacia las células.

Osmolaridad

La **hiperosmolaridad** (aumento de la osmolaridad del LEC) produce la salida de K^+ de las células. El mecanismo comporta el flujo de agua a través de las membranas celulares, que se produce en respuesta a un cambio de osmolaridad del LEC. Por ejemplo, si aumenta la osmolaridad del LEC, el agua fluirá del LIC al LEC por el gradiente osmótico. A medida que sale agua de las células, aumenta la concentración intracelular de K^+, lo que dirige la difusión de K^+ del LIC al LEC. Una forma más simple de visualizar el mecanismo es pensar que el flujo de agua de LIC a LEC «arrastra» K^+.

Lisis celular

La lisis celular (rotura de las membranas celulares) libera una gran cantidad de K^+ del LIC y produce hiperpotasemia. Los ejemplos de lisis celular incluyen quemaduras, rabdomiólisis (degradación de músculo esquelético) y células malignas destruidas durante la quimioterapia.

Ejercicio

El ejercicio produce la salida de K^+ de las células; la depleción de los depósitos celulares de ATP abre los canales de K^+ en las membranas celulares musculares y el K^+ sale de las células a favor de su gradiente electroquímico. Normalmente, el desplazamiento es pequeño y produce sólo un ligero aumento de la concentración sanguínea de K^+, que se invierte durante un período posterior de reposo. Sin embargo, en una persona tratada con un antagonista β_2-adrenérgico (que independientemente produce la salida de K^+ de las células) o en otra con una alteración de la función renal (en la que el K^+ no puede excretarse adecuadamente), un ejercicio extenuante puede causar hiperpotasemia.

Además, la salida de K^+ de las células ayuda en el control local del flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético en ejercicio. Recuérdese que el flujo sanguíneo en el músculo en ejercicio está controlado por metabolitos vasodilatadores, uno de los cuales es el K^+, que se libera de las células durante el ejercicio y actúa directamente sobre las arteriolas del músculo esquelético, dilatándolas y aumentando el flujo sanguíneo local.

EQUILIBRIO EXTERNO DEL K^+: MECANISMOS RENALES

La excreción urinaria diaria de K^+ es exactamente igual al K^+ ingerido (menos pequeñas cantidades de K^+ perdido por el organismo por vías extrarrenales como el tracto gastrointestinal o el sudor). El concepto fisiológico de equilibrio ahora ya resulta familiar. Una persona está en **equilibrio de K^+** cuando la excreción de K^+ es igual a su ingesta. Si la excreción de K^+ es menor que la ingesta, entonces el organismo tiene un **equilibrio positivo de K^+** y puede producirse hiperpotasemia. Si la excreción de K^+ es mayor que la ingesta, el organismo tiene un **balance negativo de K^+** y puede producirse hipopotasemia.

Mantener el equilibrio del K^+ es un reto especial por la gran variabilidad de la ingesta dietética de K^+ (50-150 mEq/día); varía de una persona a otra y de un día a otro en la misma persona. Por tanto, los mecanismos renales responsables del equilibrio externo del K^+ deben ser lo bastante flexibles para asegurar que la excreción de K^+ sea equiparable a la ingesta de K^+ en un intervalo muy extenso. Para conseguirlo, una combinación de mecanismos de **filtración, reabsorción** y **secreción** controla el K^+ los riñones (fig. 6-30).

- **Filtración.** El K^+ no se une a las proteínas plasmáticas y es filtrado libremente a través de los capilares glomerulares.
- El **túbulo contorneado proximal** reabsorbe alrededor del 67% de la carga filtrada de K^+ como parte de la reabsorción de líquido isosmótico.
- La **rama ascendente gruesa** reabsorbe otro 20% de la carga filtrada de K^+. Recuérdese de la explicación sobre la reabsorción de Na^+ que el K^+ entra en las células de la rama ascendente gruesa a través del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ y luego sale por dos vías posibles: el K^+ puede difundirse por la membrana basolateral a través de los canales de K^+ para ser reabsorbido, y el K^+ puede volver a difundirse al lumen, lo que no altera la reabsorción (pero crea una diferencia de potencial positivo en el lumen a través de las células de la rama ascendente gruesa).
- El **túbulo distal y** los **túbulos colectores** se encargan de ajustar la excreción de K^+ que se produce cuando el K^+ dietético varía. Estos segmentos reabsorben o segregan K^+ según convenga para mantener el equilibrio del K^+.

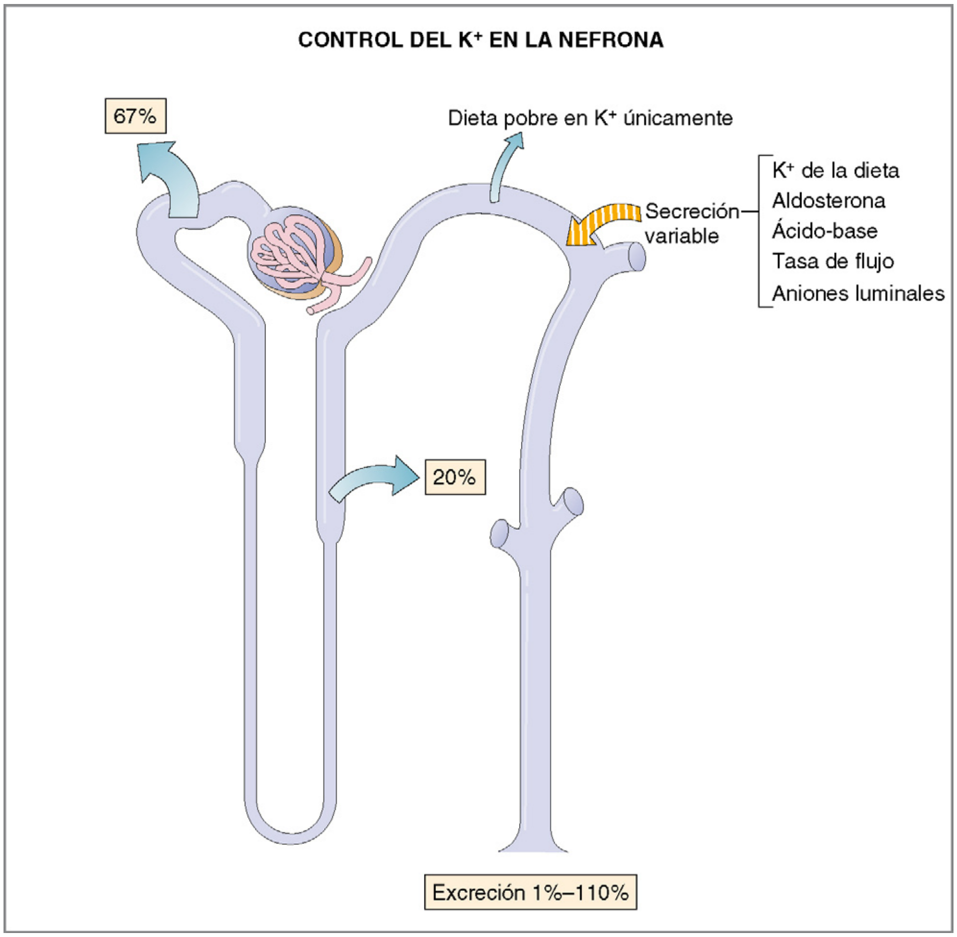


Figura 6-30 Control del K^+ en la nefrona. Las *flechas* muestran el lugar de reabsorción o secreción de K^+; los números son los porcentajes de la carga filtrada reabsorbida, segregada o excretada.

En el caso de una persona con una dieta pobre en K^+, hay una reabsorción de K^+ por las **células a-intercaladas** del túbulo distal final y los túbulos colectores. Con una dieta baja en K^+, la excreción urinaria puede ser de sólo el 1% de la carga filtrada.

Sin embargo, más habitualmente, en personas que siguen una dieta normal o rica en K^+, el K^+ es segregado por las **células principales** del túbulo distal final y el túbulo colector. La magnitud de esta secreción de K^+ es variable, según la cantidad de K^+ ingerida en la dieta y otros factores, como los mineralocorticoides, el estado ácido-base y el flujo de orina. La excreción urinaria de K^+ puede ser de hasta el 110% de la carga filtrada.

Debe prestarse especial atención al control del K^+ por el túbulo distal final y los túbulos colectores porque estos segmentos ajustan la excreción de K^+ para mantener el equilibrio del K^+. La reabsorción de K^+ en el túbulo contorneado proximal y en la rama ascendente gruesa es constante en la mayoría de condiciones.

Reabsorción de K^+ por las células α-intercaladas

Cuando una persona sigue una dieta pobre en K^+, el K^+ puede reabsorberse en los segmentos de la nefrona terminal por las células α-intercaladas (fig. 6-31A). Brevemente, la membrana luminal de estas células contiene una **H^+-K^+ ATPasa,** similar a la H^+-K^+ ATPasa de las células parietales gástricas. La H^+-K^+ ATPasa es un mecanismo de **transporte activo primario** que bombea H^+ desde la célula al lumen y simultáneamente bombea K^+ desde el lumen hacia la célula. El K^+ se difunde luego de la célula

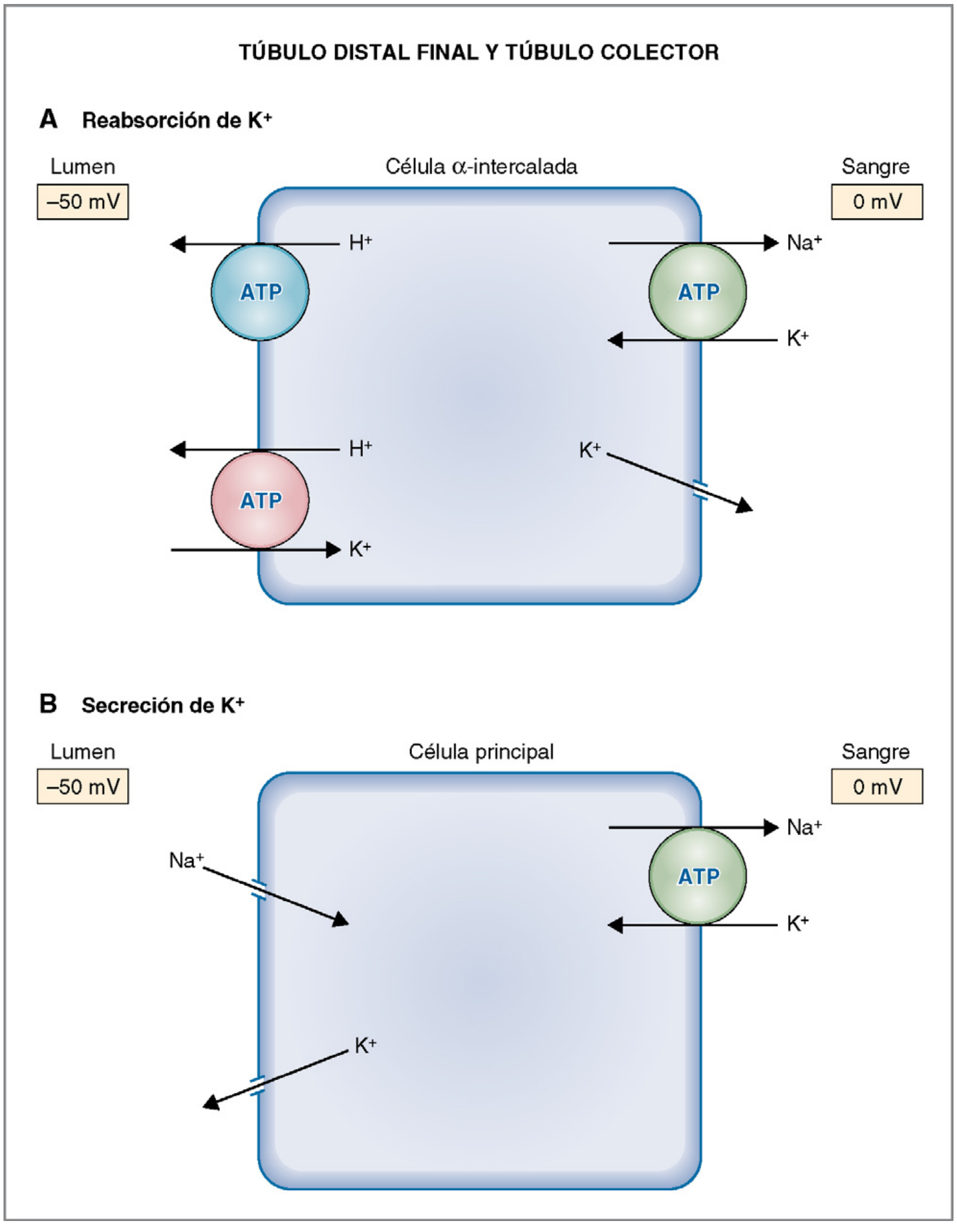


Figura 6-31 Mecanismos celulares de la reabsorción de K^+ en las células α-intercaladas (A) y de la secreción de K^+ en las células principales (B) del túbulo distal final y del túbulo colector. ATP, trifosfato de adenosina.

a la sangre (es reabsorbido) por canales de K^+. Para que sea más completa, en la figura 6-31A también se muestra otra ATPasa, la H^+ ATPasa, en la membrana luminal. No está relacionada con la función reabsortiva del K^+ de las células α-intercaladas, pero se explicará con el equilibrio ácido-base en el capítulo 7.

Secreción de K^+ por las células principales

La función de las células principales es segregar K^+, más que reabsorberlo. Por tanto, los mecanismos celulares en las células principales difieren de los de las células α-intercaladas. El diagrama de la célula principal de la figura 6-31B debe resultar familiar al lector, ya que este tipo celular se ha explicado antes en relación con la reabsorción de Na^+ (v. fig. 6-26).

La secreción de K^+ es la transferencia neta de K^+ de la sangre al lumen. El K^+ se lleva a la célula desde la sangre por la Na^+-K^+ ATPasa, encargada de mantener la elevada concentración intracelular de K^+. Las membranas luminal y basolateral tienen canales de K^+; por tanto, teóricamente el K^+ puede difundirse al lumen (secreción) o volver a la sangre. La permeabilidad al K^+ y el tamaño del gradiente electroquímico del K^+ son mayores en la membrana luminal; por tanto, la mayor parte del K^+ se difunde a través de la membrana luminal en vez de reciclarse a través de la membrana basolateral hacia la sangre. Para simplificar, los canales basolaterales de K^+ no se han incluido en la figura.

El único principio y el más importante para entender los **factores que alteran la secreción de K^+** es que *la magnitud de la secreción de K^+ se determina por el tamaño del gradiente electroquímico del K^+ a través de la membrana luminal*. A partir de este principio, es fácil predecir los efectos de la aldosterona, las alteraciones ácido-base, el K^+ dietético y el flujo de orina (diuréticos). Cualquier factor que aumente la magnitud del gradiente electroquímico del K^+ a través de la membrana luminal aumentará la secreción de K^+; por el contrario, cualquier factor que disminuya el tamaño del gradiente electroquímico, disminuirá la secreción de K^+ (tabla 6-9).

- **K^+ de la dieta.** Se ha señalado que el mecanismo fundamental para mantener el equilibrio externo del K^+ comporta cambios en la secreción de K^+ por las células principales. Sabiéndolo, es fácil entender la respuesta del cuerpo a una **dieta rica en K^+:** el K^+ ingerido entra en las células (ayudado por la respuesta de la insulina a una comida) y el contenido y la concentración intracelular de K^+ aumentan. Cuando la concentración intracelular de K^+ de las células principales aumenta, la fuerza impulsora de la secreción de K^+ a través de la membrana luminal también se incrementa y el K^+ ingerido se excreta por la orina. Por el contrario, cuando se toma una **dieta pobre en K^+,** las células principales tienen una reducción relativa de K^+; la concentración intracelular de K^+ disminuye, lo que a su vez hace disminuir la fuerza impulsora de la secreción de K^+. En una dieta pobre en K^+, además del descenso de la secreción de K^+ por las células principales, aumenta la reabsorción de K^+ por las células α-intercaladas. Juntos, los dos efectos explican las tasas de excreción de K^+, muy bajas.

Tabla 6-9 Regulación de la secreción de K^+ por las células principales

Causas del aumento de secreción de K^+	Causas de la disminución de secreción de K^+
Dieta rica en K^+	Dieta pobre en K^+
Hiperaldosteronismo	Hipoaldosteronismo
Alcalosis	Acidosis
Diuréticos tiazídicos	Diuréticos ahorradores de K^+
Diuréticos de asa	
Aniones luminales	

- **Aldosterona.** La aldosterona **aumenta la secreción de K^+** por las células principales. Recuérdese el efecto de la aldosterona sobre la reabsorción de Na^+, que se ha explicado antes: la aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ en las células principales al inducir la síntesis de los canales de Na^+ de la membrana luminal y la Na^+-K^+ ATPasa de la membrana basolateral. Estas acciones sobre la reabsorción de Na^+ están relacionadas con la secreción de K^+ de la siguiente forma: primero, la aldosterona induce la síntesis de más canales de Na^+ en la membrana luminal, que aumentan la entrada de Na^+ en la célula y ofrece más Na^+ a la Na^+-K^+ ATPasa. Al bombear más Na^+ al exterior de la célula, debe bombearse más K^+ simultáneamente hacia su interior. Segundo, la aldosterona aumenta la cantidad de Na^+-K^+ ATPasa, aumentando aún más la cantidad de K^+ bombeado hacia el interior de la célula. Juntos, los dos efectos aumentan la concentración intracelular de K^+, que hacen crecer la fuerza impulsora para la secreción de K^+ desde la célula hacia el lumen. Por último, y de manera separada, la aldosterona aumenta el número de canales de K^+ en la membrana luminal, efecto que se combina con la mayor fuerza impulsora para aumentar la secreción de K^+.

  Esta explicación sobre los efectos de la aldosterona en la reabsorción de Na^+ destaca la estrecha relación entre la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ en las células principales. Como se ha descrito, gran parte del efecto de la aldosterona sobre la secreción de K^+ es secundario al efecto de la aldosterona sobre la reabsorción de Na^+. Otras situaciones también demuestran esta relación y aquí se incluyen dos ejemplos. El primero es el de una persona con una **dieta rica en Na^+.** En este caso aumentará la excreción de Na^+, como es de esperar, para mantener el equilibrio del Na^+, y ***también*** aumentará la excreción de K^+. La explicación de la mayor excreción de K^+ es el aumento de la liberación de Na^+ a las células principales. Cuanto más Na^+ se libera a las células principales, más Na^+ entra en las células a través de la membrana luminal, más Na^+ es bombeado por la Na^+-K^+ ATPasa y más

CUADRO 6-2 Fisiología clínica: hiperaldosteronismo primario

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Un hombre de 50 años es derivado al médico para evaluación de debilidad e hipertensión. Durante la exploración física se encuentra una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica (160/110) en decúbito supino. Se obtienen los siguientes valores en sangre y orina:

Sangre venosa	**Orina**
[Na^+], 142 mEq/l	[Na^+], 60 mEq/l (normal)
[K^+], 2,1 mEq/l	[K^+], 55 mEq/l (elevada)
[C1^-], 98 mEq/l	Osmolaridad, 520 mOsm/l
Osmolaridad, 289 mOsm/l	

EXPLICACIÓN DEL CASO. En la exploración física de este hombre destaca la hipertensión, lo que sugiere una expansión del volumen de LEC. El aumento del volumen de LEC y del volumen sanguíneo explican este aumento de la presión sistólica y diastólica. Dado que la [Na^+] y la osmolaridad plasmática son normales, puede concluirse que el contenido de agua corporal es normal respecto al contenido de solutos. Por tanto, el hombre debe tener un aumento del contenido total corporal de Na^+ con un aumento *proporcional* del contenido de agua. La combinación del aumento de Na^+ y del contenido de agua en el organismo es responsable del aumento del volumen de LEC.

El paciente presentaba un descenso acusado de la [K^+] plasmática con aumento de la excreción urinaria de K^+. Aunque podría *parecer* que la excreción de K^+ debería disminuir ante una [K^+] plasmática tan baja, estas observaciones pueden aceptarse si concluimos que la baja [K^+] plasmática está *causada* por un aumento de la excreción urinaria de K^+.

Todos los hallazgos de este paciente pueden explicarse por el diagnóstico de un tumor secretor de aldosterona de la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal, que provoca hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn). Las elevadas concentraciones circulantes de aldosterona tienen dos efectos en las células principales del túbulo distal final y los túbulos colectores: aumento de la reabsorción de Na^+ y de la secreción de K^+. Las consecuencias del aumento de la secreción de K^+ son simples: dicho aumento de la secreción por las células principales produce un incremento de la excreción urinaria de K^+ y el descenso de la [K^+] plasmática. Sin embargo, la observación de una excreción urinaria normal de Na^+ es desconcertante. El efecto directo de la aldosterona sobre las células principales es aumentar la reabsorción de Na^+ y el Na^+ en orina debería disminuir. El aumento de la reabsorción de Na^+ da lugar al incremento del contenido de Na^+ en el LEC y al aumento del volumen de LEC. Sin embargo, la expansión del volumen de LEC tiene un efecto secundario sobre el túbulo proximal: la expansión del volumen de LEC inhibe la reabsorción en el túbulo proximal, lo que se denomina «escape de aldosterona» o escape mineralocorticoide. Por tanto, debido al «escape de aldosterona», el Na^+ en la orina de este paciente es más elevado que si la aldosterona tuviera sólo un efecto directo sobre las células principales.

TRATAMIENTO. La hipertensión del hombre se trata con la extirpación del tumor suprarrenal. A la espera de la intervención, se le administra espironolactona, un antagonista de la aldosterona, y se recomienda una dieta baja en sodio. La espironolactona bloquea todos los efectos de la aldosterona en las células principales. La reabsorción de Na^+ se reduce hasta el nivel normal (reduciendo el volumen de LEC) así como la secreción de K^+ (aumentando la [K^+] plasmática). Después de la cirugía, se normalizan tanto la presión arterial como los valores urinarios.

K^+ es bombeado hacia el interior de la célula, lo que hace aumentar la fuerza impulsora para la secreción de K^+. El segundo ejemplo es el de una persona tratada con **diuréticos.** Los diuréticos de asa y los tiazídicos inhiben la reabsorción de Na^+ en un nivel anterior a las células principales, aumentando por tanto la liberación de Na^+ a las células principales. El mecanismo explicado para una dieta rica en Na^+ puede volver a aplicarse aquí: se libera más Na^+ a las células principales, se reabsorbe más Na^+ y se segrega más K^+ (cuadro 6-2).

- **Alteraciones ácido-base.** Pueden tener grandes efectos en la concentración sanguínea de K^+, atribuibles a las alteraciones en la secreción de K^+ por las células principales. Habitualmente, la alcalosis aumenta la secreción de K^+ y la acidosis la disminuye. El intercambio de iones H^+ y K^+ a través de las membranas celulares basolaterales es el mecanismo que subyace a estos efectos de la siguiente forma: en la alcalosis hay una deficiencia de H^+ en el LEC. El H^+ sale de las células para ayudar en el tamponamiento y el K^+ entra para mantener la electroneutralidad. El incremento de la concentración intracelular de K^+ aumenta la fuerza impulsora para la secreción de K^+, provocando hipopotasemia. En la acidosis, hay un exceso de H^+ en el LEC. El H+ entra en las células para tamponar y el K+ sale para mantener la electroneutralidad. La concentración intracelular de K^+ disminuye, reduciendo la fuerza impulsora para la secreción de K^+ y provocando hiperpotasemia.

- **Diuréticos.** Los diuréticos más empleados habitualmente, los **diuréticos de asa** y los **tiazídicos,** aumentan la excreción de K^+ o potasuria. Por tanto, un efecto secundario importante del tratamiento diurético es la **hipopotasemia.** La base del aumento de la excreción de K^+ inducida por un diurético es el **aumento de la secreción de K^+** por las células principales, mediante el mecanismo explicado en el apartado anterior. Los diuréticos de asa y los tiazídicos inhiben la reabsorción de Na^+ en un nivel anterior al lugar de secreción de K^+ (en la rama ascendente gruesa y en el túbulo distal inicial, respectivamente), liberando por tanto más Na^+

a las células principales. Entonces se introduce más Na^+ en las células a través de la membrana luminal y la Na^+-K^+ ATPasa bombea más Na^+ hacia el exterior de las células. Simultáneamente, se bombea más K^+ a las células, lo que aumenta la concentración intracelular de K^+ y la fuerza impulsora para la secreción de K^+.

Un segundo factor que contribuye al aumento de la secreción de K^+ es el **incremento del flujo de orina** producido por estos diuréticos. Cuando crece el flujo en el túbulo distal final y el túbulo colector, la concentración luminal de K^+ se diluye, lo que aumenta la fuerza impulsora para la secreción de K^+. La fuerza impulsora a través de la membrana luminal puede aumentar *bien* aumentando la concentración intracelular de K^+ *o bien* disminuyendo la concentración luminal de K^+.

Los **diuréticos de asa** (no los tiazídicos) también aumentan la excreción de K^+ al inhibir el cotransporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ y, en consecuencia, la reabsorción de K^+ en la rama ascendente gruesa. Este efecto directo en la rama ascendente gruesa, junto con la mayor secreción de K^+ por las células principales, predice que los diuréticos de asa producirán una gran potasuria e hipopotasemia.

- Los **diuréticos ahorradores de K^+** (p. ej., espironolactona, amilorida y triamtereno) son los únicos que no producen potasuria. Como se ha explicado, estos diuréticos inhiben todas las acciones de la aldosterona en las células principales y, por tanto, **inhiben la secreción de K^+.** La principal aplicación de los diuréticos ahorradores de K^+ es en combinación con los diuréticos de asa o tiazídicos para compensar la potasuria y la hipopotasemia producidas por estos fármacos.
- **Aniones luminales.** La presencia de aniones grandes (p. ej., sulfato y HCO_3^-) en el lumen del túbulo distal y del túbulo colector aumenta la secreción de K^+. Estos aniones no reabsorbibles aumentan la electronegatividad del lumen e incrementan la fuerza impulsora electroquímica para la secreción de K^+.

Equilibrio del fosfato, calcio y magnesio

FOSFATO

El fosfato tiene una función esencial en el organismo como componente del hueso y como tampón urinario para el H^+. Dado que los riñones regulan la concentración sanguínea de fosfato, los mecanismos renales merecen una atención especial. La homeostasis global del fosfato y su regulación hormonal se explican en el capítulo 9.

El fosfato se encuentra principalmente en la matriz ósea (85%) y el resto se distribuye entre el LIC (15%) y el LEC (<0,5%). En el LIC, el fosfato es un componente de nucleótidos (ADN y ARN), moléculas de alta energía (p. ej., ATP) e intermediarios metabólicos. En el LEC, el fosfato se encuentra en forma inorgánica y sirve de tampón para el H^+. Alrededor del 10% del fosfato en el plasma está unido a las proteínas.

En la figura 6-32 se muestra el **control renal del fosfato.** El fosfato que no está unido a las proteínas plasmáticas (90%) es filtrado a través de los capilares glomerulares. Posteriormente, alrededor del 70% de la carga filtrada se reabsorbe en el **túbulo contorneado proximal** y el 15% de la carga filtrada se reabsorbe en el **túbulo recto proximal.** A nivel celular, la reabsorción de fosfato se consigue con un cotransportador de Na^+-fosfato en la membrana luminal de las células del túbulo proximal (v. fig. 6-20). Similar a la reabsorción de glucosa, la reabsorción de fosfato es saturable y muestra un T_m. Cuando se alcanza el T_m, el fosfato que no se haya reabsorbido se excretará. Es discutible si el fosfato se reabsorbe en segmentos finales de la nefrona (p. ej., túbulo distal), pero parece depender de las concentraciones de fosfato y hormona paratiroidea de la dieta. En comparación con otras sustancias (p. ej., Na^+, Cl^-, HCO_3^- y glucosa), la excreción de fosfato del 15% de la carga filtrada es un alto porcentaje. La excreción de fosfato comparativamente alta es fisiológicamente importante porque el fosfato no reabsorbido sirve de **tampón urinario para el H^+** (llamado ácido titulable; v. cap. 7).

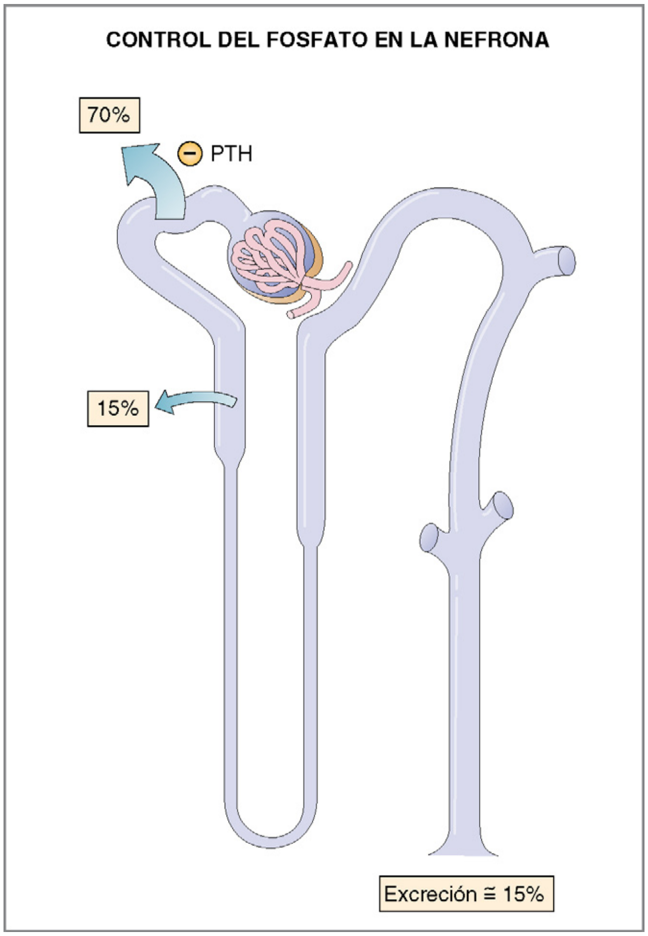


Figura 6-32 Control del fosfato en la nefrona. Las *flechas* muestran el lugar de reabsorción de fosfato; los números son los porcentajes de la carga filtrada reabsorbida o excretada. PTH, hormona paratiroidea.

La **hormona paratiroidea (PTH)** regula la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal al inhibir el cotransporte de Na^+-fosfato, y por tanto disminuye el T_m de la reabsorción de fosfato. Cuando la PTH inhibe la reabsorción de fosfato, produce **fosfaturia** o un aumento de la excreción de fosfato. Cuando esto ocurre, cabe destacar que se produce poca o ninguna reabsorción de fosfato más allá del túbulo proximal. La PTH inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y el fosfato no reabsorbido se excreta, dado que los segmentos más allá del túbulo proximal tienen poca o ninguna capacidad reabsortiva de fosfato.

En lo celular, el mecanismo de acción de la PTH comporta la unión de la hormona a un receptor basolateral en células del túbulo proximal, que se acopla a la **adenilil ciclasa** mediante una proteína **G_s.** Una vez activada, la adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP en monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), el segundo mensajero. A continuación, el AMPc activa una serie de proteína cinasas, que fosforilan componentes de la membrana luminal. El paso final de esta secuencia es la inhibición del cotransporte de Na^+-fosfato. Además, la membrana luminal de las células del túbulo proximal tiene un transportador de AMPc, de forma que el AMPc se mueve hacia el lumen y se excreta. Las características distintivas de la acción de la PTH son el aumento del **AMPc urinario** y la fosfaturia.

Un defecto en el receptor, proteína G_s o complejo adenilil ciclasa produce un trastorno hereditario llamado **seudohipoparatiroidismo.** En este trastorno, las células renales son resistentes a la acción de la PTH. Aunque las concentraciones circulantes de PTH aumentan, la PTH no puede producir su efecto fosfatúrico habitual y disminuyen el fosfato y el AMP cíclico urinarios.

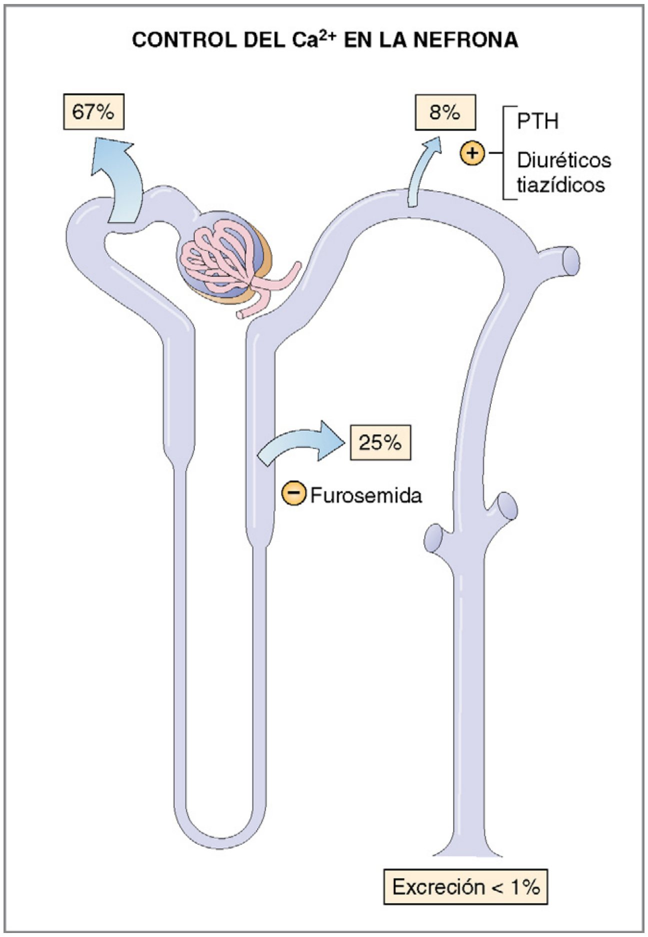


Figura 6-33 Control del Ca^{2+} en la nefrona. Las *flechas* muestran el lugar de reabsorción de Ca^{2+}; los números son los porcentajes de la carga filtrada reabsorbida o excretada. PTH, hormona paratiroidea.

CALCIO

Igual que el fosfato, la mayor parte del calcio (Ca^{2+}) del organismo se encuentra en el hueso (99%). El 1% restante se encuentra en el LIC (principalmente unido) y en el LEC. La concentración plasmática de Ca^{2+} total es de 5 mEq/l o 10 mg/dl. Del Ca^{2+} plasmático total, un 40% está unido a proteínas plasmáticas, un 10% a otros aniones (como fosfato y citrato) y un 50% es la forma libre, ionizada. La concentración plasmática de Ca^{2+} está regulada por la PTH y supone una interacción compleja de hueso, tracto gastrointestinal y riñones. Igual que el fosfato, los mecanismos renales son una parte integral de la homeostasis global del Ca^{2+}, como se explica en el capítulo 9.

En la figura 6-33 se muestra el **control renal del Ca^{2+}.** El patrón de reabsorción de Ca^{2+} a lo largo de la nefrona es bastante similar al de Na^+ (v. fig. 6-19). Igual que el Na^+, más del 99% del Ca^{2+} filtrado es reabsorbido, dejando menos del 1% para excretarse. La reabsorción de Ca^{2+} está estrechamente acoplada a la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y el asa de Henle, mientras que en el túbulo distal la reabsorción de los dos iones no está asociada.

- **Filtración.** El Ca^{2+} se diferencia del Na^+ en la filtración. El Ca^{2+} unido a las proteínas plasmáticas (es decir, un 40% del Ca^{2+} total) no puede filtrarse por los capilares glomerulares; por tanto, sólo el 60% es **ultrafiltrable.** Para calcular la carga filtrada de Ca^{2+} se hace una corrección en la unión de proteínas: si la TFG es de 180 l/día y el Ca^{2+} total en plasma es de 5 mEq/l, entonces la carga filtrada de Ca^{2+} es de 540 mEq/día (180 l/día × 5 mEq/l × 0,60).
- **Túbulo proximal.** La reabsorción de Ca^{2+} es paralela a la de Na^+ en el túbulo proximal en que el 67% de la carga filtrada es reabsorbida (exactamente el mismo porcentaje que la reabsorción de Na^+). De hecho, la reabsorción de Ca^{2+} está estrechamente relacionada con la de Na^+ en el túbulo proximal. Por ejemplo, cuando la reabsorción de Na^+ está inhibida por una expansión del volumen, simultáneamente se inhibe la reabsorción de Ca^{2+}; cuando se estimula la reabsorción de Na^+ por una contracción del volumen, también lo hace la de Ca^{2+}.
- **Rama ascendente gruesa del asa de Henle.** Igual que el Na^+, el 25% de la carga filtrada de Ca^{2+} se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En este segmento, la reabsorción de Ca^{2+} se produce por vía

paracelular (entre células) y está muy relacionada con la reabsorción de Na^{+}. El mecanismo de acoplamiento en la rama ascendente gruesa depende de la **diferencia de potencial positivo en el lumen,** generada por el cotransportador de Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}. Este potencial positivo en el lumen dirige la reabsorción de cationes divalentes como el Ca^{2+}, ya que las cargas positivas se repelen entre sí. El acoplamiento de la reabsorción de Ca^{2+} y Na^{+} en la rama ascendente gruesa tiene una consecuencia importante para la acción diurética: los **diuréticos de asa** como la furosemida inhiben la reabsorción de Ca^{2+} en la misma medida que la de Na^{+}. El mecanismo es la inhibición del cotransporte de Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-} y la eliminación del potencial positivo en el lumen, eliminando por tanto, la fuerza impulsora de la reabsorción paracelular de Ca^{2+}. Es en esta acción de los diuréticos de asa donde radica su utilidad en el **tratamiento de la hipercalcemia.**

♦ **Túbulo distal.** Reabsorbe alrededor del 8% de la carga filtrada de Ca^{2+}. Aunque es una cantidad cuantitativamente menor que la reabsorbida en segmentos más iniciales de la nefrona, el túbulo distal es el lugar de *regulación* de la reabsorción de Ca^{2+}. Los siguientes tres puntos referentes a la regulación en el túbulo distal son importantes: (1) El túbulo distal es el único segmento de la nefrona en el que la reabsorción de Ca^{2+} *no* está directamente acoplada con la reabsorción de Na^{+}. Es decir, la reabsorción de Ca^{2+} y la de Na^{+} en el túbulo distal no son necesariamente paralelas (puesto que se producen en el túbulo proximal y en la rama ascendente gruesa). El desacoplamiento de la reabsorción de Ca^{2+} y Na^{+} en el túbulo distal se ilustra por la acción de los diuréticos tiazídicos (v. punto 3 más adelante). (2) No sólo está la reabsorción distal de Ca^{2+} desacoplada de la reabsorción de Na^{+}, sino que tiene su propia hormona reguladora (la PTH). En el túbulo distal, la **PTH** aumenta la reabsorción de Ca^{2+} vía un receptor basolateral, activación de la adenilil ciclasa y formación de AMPc como el segundo mensajero. Esta acción de la PTH en el túbulo distal es conocida como su acción **hipocalciúrica.** Por tanto, la PTH tiene dos efectos en la nefrona, ambos mediados por el AMPc: una acción fosfatúrica en el túbulo proximal y una acción hipocalciúrica en el túbulo distal. (3) Debido al desacoplamiento de la reabsorción distal de Ca^{2+} y Na^{+}, el efecto de los diuréticos tiazídicos en la reabsorción de Ca^{2+} difiere totalmente de los efectos de los diuréticos que actúan en el túbulo proximal o la rama ascendente gruesa. Los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción de Ca^{2+}, mientras que las otras clases de diuréticos la reducen.

Recuérdese que los **diuréticos tiazídicos** inhiben la reabsorción de Na^{+} en el túbulo distal inicial al inhibir el cotransporte de Na^{+}-Cl^{-}, aumentando por tanto la excreción de Na^{+}. Sin embargo, el efecto en la reabsorción de Ca^{2+} es el contrario: los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción de Ca^{2+}, reduciendo por tanto la excreción de Ca^{2+}. Esta acción de las tiazidas es la base de su utilidad en el **tratamiento de la hipercalciuria idiopática** (aumento de la excreción urinaria de Ca^{2+} de etiología desconocida). La administración de diuréticos tiazídicos aumenta la reabsorción de Ca^{2+}, disminuye la excreción urinaria de Ca^{2+} y reduce la probabilidad de formación de cálculos de Ca^{2+}.

MAGNESIO

El patrón de reabsorción del magnesio (Mg^{2+}) difiere del de Na^{+} o Ca^{2+} en varios aspectos. La reabsorción global de Mg^{2+} por la nefrona es del 95%, dejando el 5% para la excreción, un porcentaje mayor que el de muchas otras sustancias (fig. 6-34). El 20% del Mg^{2+} plasmático se une a las proteínas y el 80% es filtrable por los capilares glomerulares. En el **túbulo proximal,** el 30% de la carga filtrada es reabsorbida, un pequeño porcentaje en comparación con el Na^{+} y Ca^{2+} (67% para Na^{+} y Ca^{2+}). A diferencia de otros segmentos, el principal lugar de reabsorción de Mg^{2+} es la **rama ascendente gruesa,** donde se reabsorbe el 60% de la carga filtrada. Igual que con el Ca^{2+}, la reabsorción de Mg^{2+} en la rama ascendente gruesa está dirigida por la diferencia

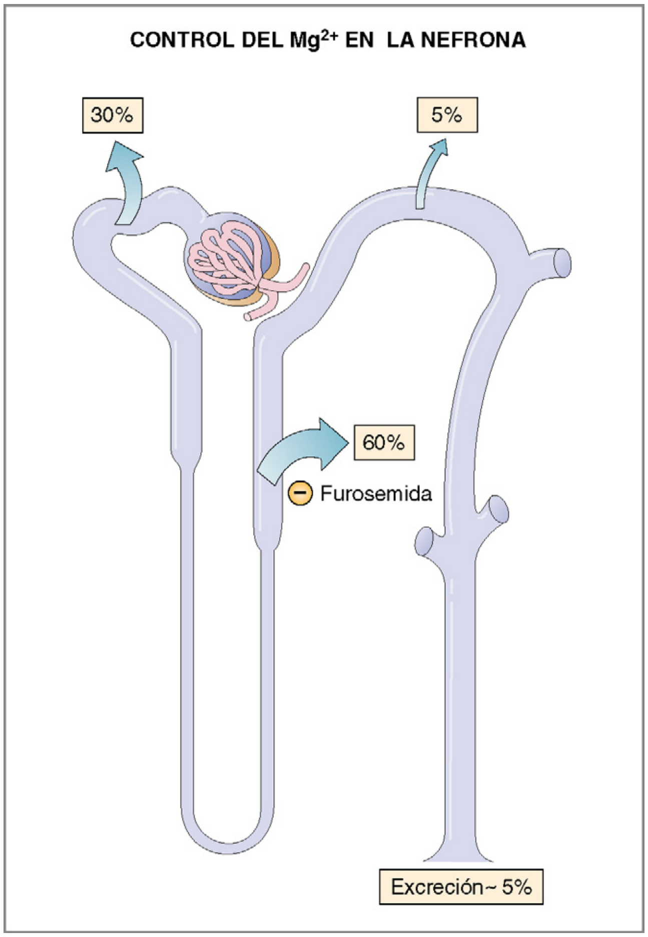


Figura 6-34 Control del Mg^{2+} en la nefrona. Las *flechas* muestran el lugar de reabsorción de Mg^{2+}; los números son los porcentajes de la carga filtrada reabsorbida o excretada.

de potencial positivo en el lumen. De nuevo, los **diuréticos del asa** inhiben considerablemente la reabsorción de Mg^{2+} y aumentan la excreción de Mg^{2+}, lo que puede dar lugar a una **hipomagnesemia.** En el túbulo distal se reabsorbe un pequeño porcentaje (5%) de Mg^{2+}.

Equilibrio hídrico: concentración y dilución de orina

La osmolaridad de los líquidos corporales se mantiene en un valor de alrededor de **290 mOsm/l** (para simplificar, 300 mOsm/l) mediante procesos conocidos como **osmorregulación.** Incluso pequeñas desviaciones de la osmolaridad de los líquidos corporales producen un conjunto de respuestas hormonales que alteran la reabsorción de agua por los riñones, intentando normalizar la osmolaridad. *Estos mecanismos renales de reabsorción de agua son los responsables de mantener constante la osmolaridad de los líquidos corporales*. Igual que otros mecanismos reguladores renales, el control del equilibrio hídrico se ejerce a la altura del túbulo distal final y del túbulo colector.

Las variaciones en la reabsorción del agua alteran la osmolaridad de la orina. Ésta puede oscilar entre sólo 50 mOsm/l y alcanzar hasta 1.200 mOsm/l. Para describir la osmolaridad de la orina se utilizarán los siguientes términos: si la osmolaridad de la orina es igual a la osmolaridad de la sangre, se llama orina **isosmótica.** Si la osmolaridad de la orina es mayor que la osmolaridad de la sangre, se llama orina **hiperosmótica.** Si la osmolaridad de la orina es menor que la osmolaridad de la sangre, se llama orina **hiposmótica.**

REGULACIÓN DE LA OSMOLARIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

La regulación de la osmolaridad de los líquidos corporales se ilustra mejor con dos ejemplos corrientes. El primero es la respuesta del cuerpo a la restricción hídrica; el segundo es la respuesta del cuerpo a la ingesta de agua.

Respuesta a la restricción hídrica

La figura 6-35 muestra los fenómenos que suceden cuando se **priva de beber agua** a una persona (p. ej., cuando alguien se pierde en el desierto durante 12 h sin poder beber agua). Los números en un círculo de la figura se relacionan con los siguientes pasos:

1. El cuerpo pierde agua continuamente a través del sudor y del vapor de agua de boca y nariz (llamado pérdida insensible de agua). Si no se restituye bebiendo agua, entonces la osmolaridad plasmática aumenta.
2. El aumento de osmolaridad estimula los **osmorreceptores** en el hipotálamo anterior, que son sumamente sensibles y se estimulan por aumentos de la osmolaridad menores de 1 mOsm/l.

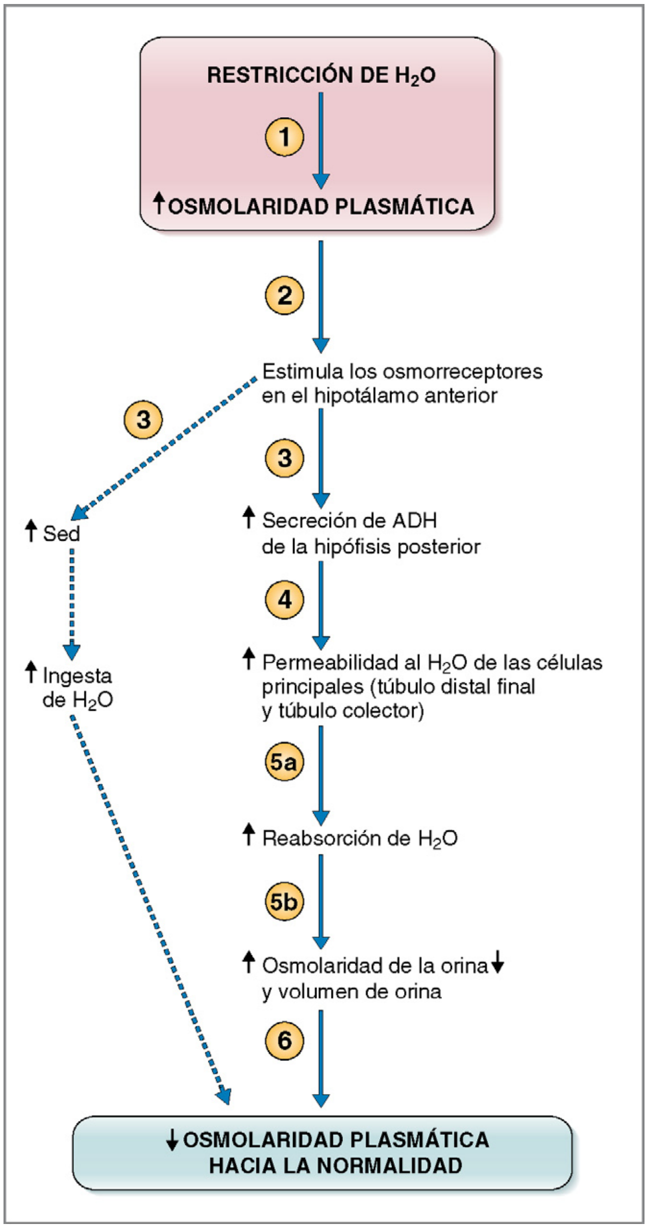

RESTRICCIÓN DE H_2O
①
↑OSMOLARIDAD PLASMÁTICA
②
Estimula los osmorreceptores en el hipotálamo anterior
③
③
↑ Sed
↑ Ingesta de H_2O
↑ Secreción de ADH de la hipófisis posterior
④
↑ Permeabilidad al H_2O de las células principales (túbulo distal final y túbulo colector)
5a
↑ Reabsorción de H_2O
5b
↑ Osmolaridad de la orina ↓ y volumen de orina
⑥
↓OSMOLARIDAD PLASMÁTICA HACIA LA NORMALIDAD

Figura 6-35 **Respuestas a la restricción hídrica.** Para una explicación de los números en círculo, véase el texto. ADH, hormona antidiurética.

3. La estimulación de los osmorreceptores hipotalámicos tiene dos efectos: estimula la **sed,** impulsando a ingerir agua, y estimula la secreción de **ADH** de la hipófisis posterior.
4. La hipófisis posterior segrega ADH. Ésta circula por la sangre hacia los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de las células principales del túbulo distal final y el túbulo colector.
5. El aumento de la permeabilidad al agua aumenta la reabsorción del agua (5a) en el túbulo distal final y los túbulos colectores. A medida que se reabsorbe agua en estos segmentos, la **osmolaridad de la orina aumenta** y el **volumen de orina disminuye** (5b).

6. El aumento de la reabsorción de agua significa que vuelve más agua a los líquidos corporales. Junto con el aumento de la sed y el impulso de beber, la osmolaridad plasmática disminuye y se recupera el valor normal. Este es un elegante ejemplo de retroalimentación negativa, en el que la alteración original (aumento de la osmolaridad plasmática) provoca respuestas de retroalimentación (secreción de ADH y aumento de la reabsorción de agua) que restablecen la osmolaridad plasmática a su valor normal.

Respuesta a la ingesta de agua

La figura 6-36 muestra la serie de fenómenos que se suceden cuando una persona bebe agua. Es fácil entender estas respuestas porque son exactamente opuestas a las descritas para la restricción hídrica. De nuevo, los números en círculos de la figura se corresponden con los pasos siguientes:

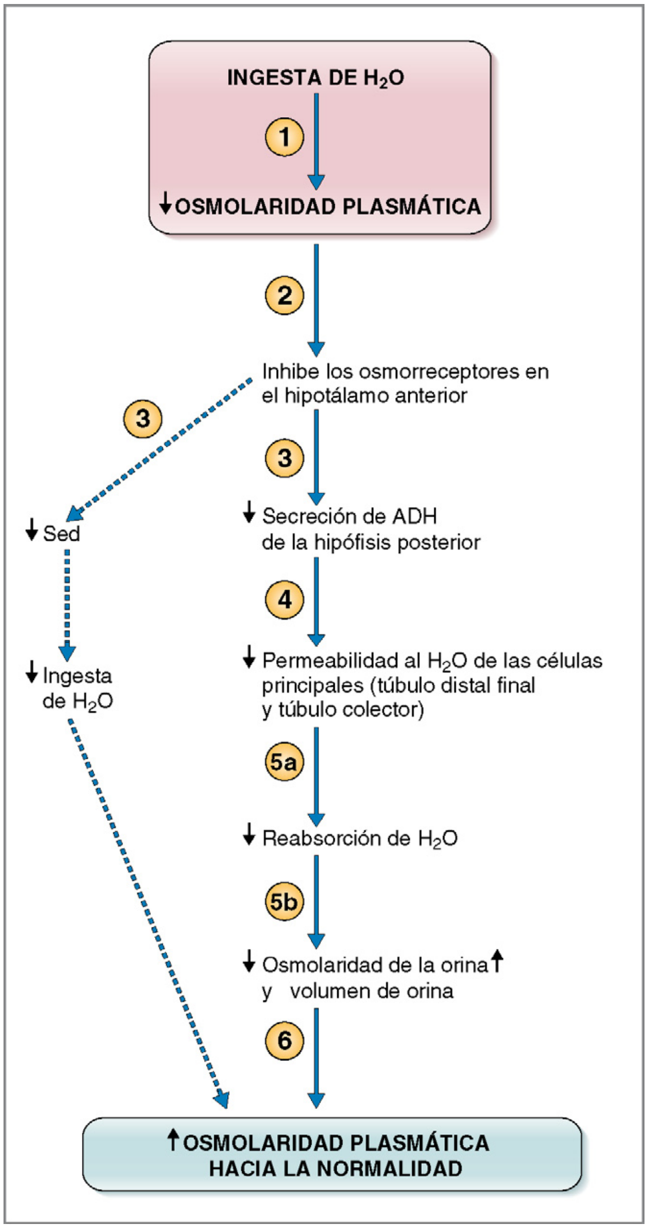

INGESTA DE H_2O
①
↓OSMOLARIDAD PLASMÁTICA
②
Inhibe los osmorreceptores en el hipotálamo anterior
③
③
↓Sed
↓Secreción de ADH de la hipófisis posterior
④
↓Ingesta de H_2O
↓Permeabilidad al H_2O de las células principales (túbulo distal final y túbulo colector)
5a
↓Reabsorción de H_2O
5b
↓Osmolaridad de la orina ↑ y volumen de orina
⑥
↑OSMOLARIDAD PLASMÁTICA HACIA LA NORMALIDAD

Figura 6-36 Respuestas a la ingesta de agua. Para una explicación de los números en círculo, véase el texto. ADH, hormona antidiurética.

1. Cuando una persona bebe agua, el agua ingerida se distribuye por los líquidos corporales. Dado que no cambia la cantidad de soluto en el cuerpo, el agua añadida diluirá los líquidos corporales y provocará un descenso de la osmolaridad plasmática.
2. El descenso de la osmolaridad plasmática inhibe los osmorreceptores en el hipotálamo anterior.
3. La inhibición de los osmorreceptores tiene dos efectos: reduce la sed y suprime el impulso de beber agua. También inhibe la secreción de ADH de la hipófisis posterior.
4. Cuando se inhibe la secreción de ADH, las concentraciones circulantes de ADH se reducen y se libera menos ADH a los riñones. Como resultado de las menores concentraciones de ADH, desciende la permeabilidad al agua de las células principales del túbulo distal final y los túbulos colectores.
5. El descenso de la permeabilidad al agua reduce la reabsorción del agua en el túbulo distal final y los túbulos colectores (5a). El agua que no es reabsorbida por estos segmentos se excreta, **disminuye la osmolaridad de la orina** y **aumentan su volumen** (5b).
6. Dado que se reabsorbe menos agua, vuelve menos agua a la circulación. Junto con la inhibición de la sed y la supresión de la ingesta de agua, la osmolaridad plasmática aumenta hasta el valor normal.

GRADIENTE OSMÓTICO CORTICOPAPILAR

Para entender cómo participan los riñones en la osmorregulación, primero hay que conocer la formación y la función del **gradiente osmótico corticopapilar.** Descriptivamente, es un gradiente de osmolaridad en el líquido intersticial del riñón, desde la corteza a la papila (v. las divisiones anatómicas del riñón en la fig. 6-1). La osmolaridad de la corteza es de unos 300 mOsm/l, similar a la osmolaridad de otros líquidos corporales. Desplazándose desde la corteza a la médula externa, la médula interna y la papila, la osmolaridad del líquido intersticial aumenta progresivamente. En el extremo de la papila, la osmolaridad puede ser de hasta 1.200 mOsm/l.

En cuanto al origen del gradiente osmótico corticopapilar, surge una pregunta. *¿Qué solutos contribuyen al gradiente osmótico y qué mecanismos depositan estos solutos en el líquido intersticial?* La respuesta puede encontrarse en dos procesos: la **multiplicación por contracorriente,** una función del asa de Henle, que deposita NaCl en las regiones más profundas del riñón, y el **reciclaje de urea,** una función de los túbulos colectores medulares internos, que depositan urea.

Multiplicación por contracorriente

La multiplicación por contracorriente es una función de las **asas de Henle.** Su función en la formación del gradiente osmótico corticopapilar es depositar **NaCl** en el líquido intersticial de las regiones más profundas del riñón. La figura 6-37 muestra una única asa de Henle y el proceso de multiplicación por contracorriente, que se explica después de forma gradual. Con fines didácticos, el asa de Henle se muestra inicialmente sin ningún gradiente corticopapilar; la osmolaridad es de 300 mOsm/l en el asa y en el líquido intersticial circundante. La multiplicación por contracorriente creará un gradiente de osmolaridad en el líquido intersticial a base de repetir un **proceso de dos pasos.** El primer paso se llama el efecto único y el segundo es el flujo de líquido tubular.

EFECTO ÚNICO

El efecto único se refiere a la función de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En la **rama ascendente gruesa,** el NaCl es reabsorbido por el **cotransportador de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$.** Dado que la rama ascendente gruesa es impermeable al agua, ésta no se reabsorbe con el NaCl, diluyendo, por tanto, el líquido tubular en la rama ascendente. Transportado fuera de la rama ascendente gruesa, el NaCl entra en el líquido intersticial, aumentando su osmolaridad. Dado que la rama descendente es permeable al agua, ésta sale de la rama descendente hasta que la osmolaridad aumenta hasta el nivel del líquido intersticial adyacente. Por tanto, como resultado del efecto único, la osmolaridad de la rama ascendente disminuye y las osmolaridades del líquido intersticial y de la rama descendente aumentan. La **ADH** incrementa la actividad del cotransportador de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$ y, por tanto, aumenta el efecto único. Por ejemplo, en condiciones de concentraciones circulantes elevadas de ADH (p. ej., deshidratación), el gradiente osmótico corticopapilar aumenta; en condiciones de concentraciones circulantes bajas de ADH (p. ej., diabetes insípida central), el gradiente osmótico corticopapilar disminuye.

FLUJO DE LÍQUIDO TUBULAR

Dado que la filtración glomerular es un proceso continuo, el líquido fluye continuamente por la nefrona. A medida que nuevo líquido entra en la rama descendente del túbulo proximal, un volumen igual de líquido sale de la

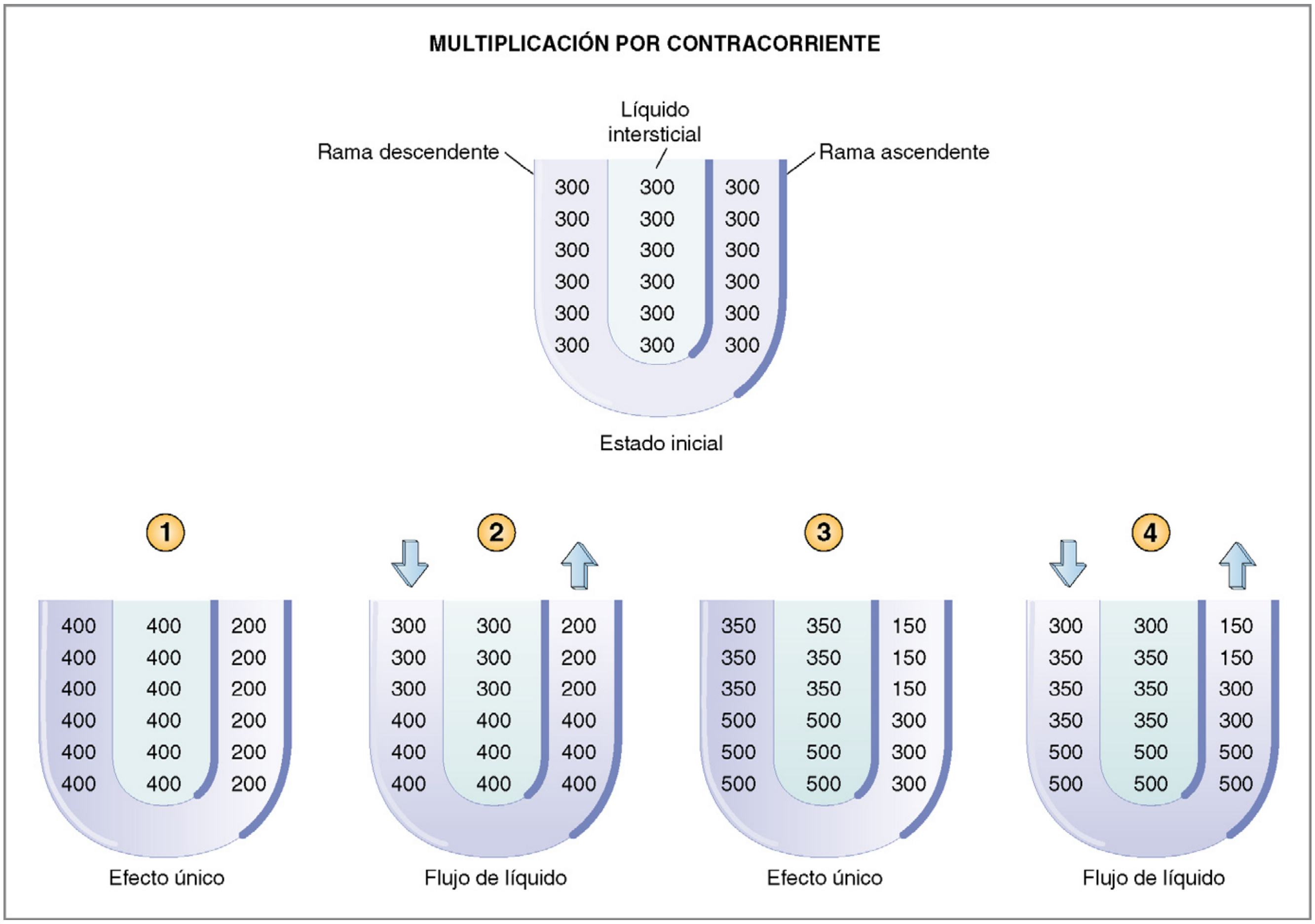

MULTIPLICACIÓN POR CONTRACORRIENTE
Líquido intersticial
Rama descendente
Rama ascendente
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
Estado inicial
①
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
Efecto único
②
300 300 200
300 300 200
300 300 200
400 400 400
400 400 400
400 400 400
Flujo de líquido
③
350 350 150
350 350 150
350 350 150
500 500 300
500 500 300
500 500 300
Efecto único
④
300 300 150
350 350 150
350 350 300
350 350 300
500 500 500
500 500 500
Flujo de líquido

Figura 6-37 **Mecanismo de multiplicación por contracorriente en el asa de Henle.** Para una explicación de los números en círculo, véase el texto; los números son las osmolaridades del líquido tubular o del líquido intersticial; las *flechas* muestran la dirección del flujo de líquido; el *trazo grueso* muestra la impermeabilidad al agua de la rama ascendente.

misma y entra en el túbulo distal. El nuevo líquido que entra en la rama descendente tendrá una osmolaridad de 300 mOsm/l porque procede del túbulo proximal. Al mismo tiempo, el líquido de alta osmolaridad en la rama descendente (creado por el efecto único) es empujado hacia la curva del asa de Henle.

El proceso de dos pasos para crear el gradiente osmótico corticopapilar se ilustra en la figura 6-37. De nuevo, en el estado inicial, el asa de Henle y el líquido intersticial circundante no tienen ningún gradiente osmótico corticopapilar. Los números en un círculo de la figura corresponden a los siguientes pasos de la creación del gradiente:

1. El **paso 1** es el **efecto único.** A medida que el NaCl es reabsorbido fuera de la rama ascendente y depositado en el líquido intersticial circundante, el agua se queda en la rama ascendente. En consecuencia, la osmolaridad del líquido intersticial aumenta hasta 400 mOsm/l y el líquido en la rama ascendente se diluye a 200 mOsm/l. El líquido en la rama descendente se equilibra con el líquido intersticial y su osmolaridad también es de 400 mOsm/l.

2. El **paso 2** es el **flujo de líquido.** Nuevo líquido con una osmolaridad de 300 mOsm/l entra en la rama descendente del túbulo proximal y un volumen igual de líquido se desplaza desde la rama ascendente. Como resultado de este desplazamiento, el líquido de alta osmolaridad en la rama descendente (400 mOsm/l) es «empujado» hacia la curva del asa de Henle. Incluso en esta fase inicial puede verse que se está empezando a crear el gradiente osmótico corticopapilar.

3. El **paso 3** es de nuevo el **efecto único.** El NaCl es reabsorbido fuera de la rama ascendente y depositado en el líquido intersticial y el agua se queda en la rama ascendente. La osmolaridad del líquido intersticial y del líquido de la rama descendente aumenta, añadiéndose al gradiente creado en los pasos anteriores. La osmolaridad del líquido en la rama ascendente sigue disminuyendo (está diluido).

4. El **paso 4** es de nuevo el **flujo de líquido.** Nuevo líquido con una osmolaridad de 300 mOsm/l entra en la rama descendente del túbulo proximal, que desplaza líquido de la rama ascendente. Como resultado de este desplazamiento, el líquido de alta osmolaridad en la rama descendente es empujado hacia la curva del asa de Henle. El gradiente de osmolaridad es ahora mayor que el del paso 2.

Estos dos pasos básicos se repiten hasta que se crea todo el gradiente corticopapilar. Como se muestra en la figura 6-37, cada repetición de los dos pasos aumenta, o multiplica, el gradiente. El tamaño del gradiente osmótico corticopapilar depende de la **longitud del asa de Henle.** En los humanos, la osmolaridad del líquido intersticial en la curva del asa de Henle es de 1.200 mOsm/l, pero en especies con asas de Henle más largas (p. ej., roedores del desierto), la osmolaridad en la curva puede ser de hasta 3.000 mOsm/l.

Reciclaje de urea

El reciclaje de urea desde los túbulos colectores medulares internos es el segundo proceso que contribuye a crear el gradiente osmótico corticopapilar. El mecanismo del reciclaje de urea se explica en la figura 6-38. Los números en círculo de la figura se correlacionan con los pasos siguientes:

1. En los **túbulos colectores corticales y medulares externos,** la ADH aumenta la permeabilidad al agua, pero no a la urea. En consecuencia, el agua es reabsorbida de los túbulos colectores corticales y medulares externos, mientras que la urea se queda en el líquido tubular.

2. Este efecto diferencial de la ADH sobre la permeabilidad al agua y a la urea en los túbulos colectores corticales y medulares externos provoca el aumento de la concentración de urea en el líquido tubular.

3. En los **túbulos colectores medulares internos,** la ADH aumenta la permeabilidad al agua *y* también aumenta el transportador para la difusión facilitada de la urea, **UT1** (a diferencia de su efecto en los túbulos colectores corticales y medulares externos, donde sólo aumenta la permeabilidad al agua).

4. Dado que la concentración de urea del líquido tubular ha aumentado por la reabsorción de agua en los túbulos colectores corticales y medulares externos, se ha creado un gran gradiente de concentración para la urea. En presencia de ADH, los túbulos colectores medulares internos pueden transportar urea que se difunde a favor de su gradiente de concentración en el líquido intersticial. La urea, que de lo contrario hubiera sido excretada, se recicla en la médula interna, donde se añade al gradiente osmótico corticopapilar.

Como implica el mecanismo, el reciclaje de urea también depende de la **ADH.** Cuando las concentraciones de ADH son elevadas, como en la restricción hídrica, se producen efectos de permeabilidad diferencial y la urea se recicla en la médula interna, añadiéndose al gradiente osmótico corticopapilar. Cuando las concentraciones de ADH son bajas, como en la ingesta de agua o en la diabetes insípida central, no se producen los efectos de permeabilidad diferencial y la urea no se recicla. El efecto positivo de la ADH sobre el reciclaje de urea es el segundo mecanismo por el que la ADH aumenta el gradiente osmótico corticopapilar (el primero es la estimulación del cotransporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ y el efecto único de la multiplicación por contracorriente). Por tanto, el gradiente osmótico corticopapilar es mayor cuando las concentraciones de ADH son elevadas (p. ej., restricción hídrica; SIADH) que cuando éstas son bajas (p. ej., beber agua, diabetes insípida central).

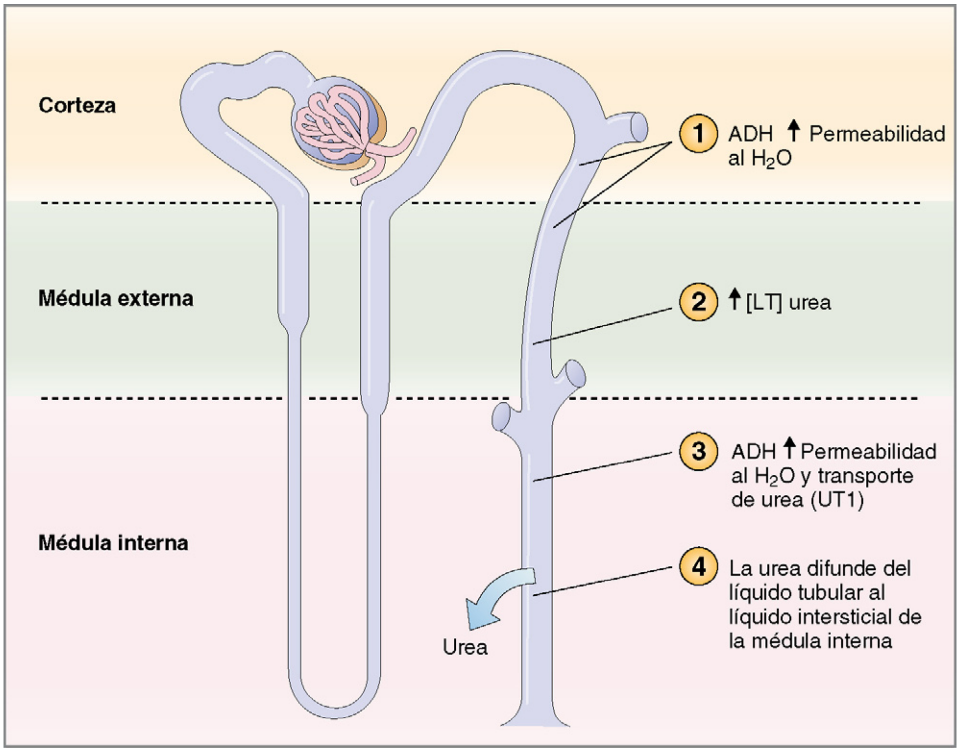

Corteza
Médula externa
Médula interna
① ADH ↑ Permeabilidad al H_2O
② ↑[LT] urea
③ ADH ↑Permeabilidad al H_2O y transporte de urea (UT1)
④ La urea difunde del líquido tubular al líquido intersticial de la médula interna
Urea

Figura 6-38 Mecanismo del reciclaje de urea de los túbulos colectores medulares internos. Para una explicación de los números en círculo, véase el texto. ADH, hormona antidiurética; [LT], concentración en el líquido tubular; UT1, transportador de urea 1.

Vasos rectos

Los vasos rectos son capilares que irrigan la médula y la papila del riñón. Su recorrido es el mismo que el de las asas de Henle y tienen la misma forma de horquilla (U). Sólo el 5% del flujo sanguíneo renal irriga la médula y el flujo sanguíneo por los vasos rectos es especialmente bajo.

Los vasos rectos participan en el **intercambio por contracorriente,** que es distinta de la multiplicación por contracorriente. Como ya se ha explicado, la multiplicación por contracorriente es un proceso activo que *crea* el gradiente osmótico corticopapilar. El intercambio por contracorriente es simplemente un proceso pasivo que ayuda a *mantener* el gradiente. Las propiedades pasivas de los vasos rectos son las mismas que las de otros capilares: son libremente permeables a solutos pequeños y al agua. El flujo sanguíneo por los vasos rectos es lento y los solutos y el agua pueden entrar y salir, permitiendo un intercambio por contracorriente eficiente.

En la figura 6-39 se muestra un esquema del intercambio por contracorriente. La figura muestra un único vaso recto, con la rama descendente y la rama ascendente. La sangre que entra en la rama descendente tiene una osmolaridad de 300 mOsm/l. A medida que fluye por la **rama descendente,** la sangre se expone al líquido intersticial con una osmolaridad cada vez mayor (el gradiente osmótico corticopapilar). Dado que los vasos rectos son capilares, solutos pequeños, como NaCl y urea, se difunden hacia el interior de la rama descendente y el agua se

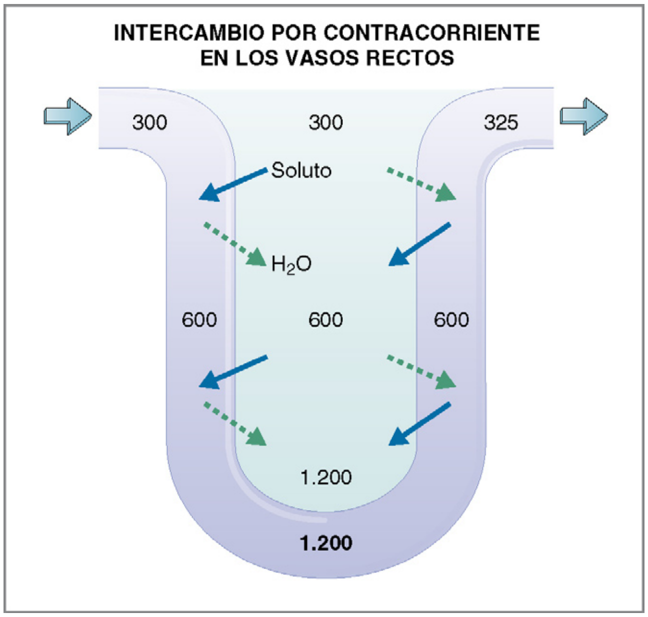

INTERCAMBIO POR CONTRACORRIENTE EN LOS VASOS RECTOS
300
300
325
Soluto
H_2O
600
600
600
1.200
1.200

Figura 6-39 Intercambio por contracorriente en los vasos rectos. Las *flechas sólidas en azul oscuro* muestran la dirección del movimiento del soluto; las *flechas discontinuas verdes* muestran la dirección del movimiento del agua; las *flechas gruesas en azul claro* muestran el flujo sanguíneo por los vasos rectos; los números son osmolaridad en mOsm/l.

difunde hacia fuera, permitiendo que la sangre de la rama descendente de los vasos rectos se equilibre osmóticamente con el líquido intersticial circundante. En la curva de los vasos rectos, la sangre tiene una osmolaridad igual a la del líquido intersticial en el extremo de la papila, 1.200 mOsm/l. En la **rama ascendente** ocurren fenómenos opuestos. Cuando la sangre fluye por la rama ascendente, está expuesta al líquido intersticial con una osmolaridad decreciente. Los solutos pequeños se difunden fuera de la rama ascendente y el agua fluye hacia dentro, y la sangre en la rama ascendente de los vasos rectos se equilibra con el líquido intersticial circundante.

En la figura 6-39 se observa que la sangre que sale de los vasos rectos tiene una osmolaridad de 325 mOsm/l, que es ligeramente superior a la osmolaridad de la sangre original que entró. Se ha recogido parte del soluto del gradiente osmótico corticopapilar que volverá a la circulación sistémica. Con el tiempo, este proceso podría disipar el gradiente osmótico corticopapilar. Sin embargo, el gradiente normalmente no se disipa porque los mecanismos de multiplicación por contracorriente y de reciclaje de urea reponen continuamente cualquier soluto transportado por el flujo sanguíneo.

HORMONA ANTIDIURÉTICA

Como se ha descrito en el apartado anterior, la ADH tiene tres acciones en el túbulo renal: (1) Aumenta la permeabilidad al agua de las células principales del túbulo distal final y los túbulos colectores. (2) Aumenta la actividad del cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la rama ascendente gruesa, potenciando, por tanto, la multiplicación por contracorriente y el tamaño del gradiente osmótico corticopapilar. (3) Aumenta la permeabilidad a la urea en los túbulos colectores medulares internos (pero no en los túbulos colectores corticales o medulares externos), potenciando el reciclaje de urea y el tamaño del gradiente osmótico corticopapilar.

De estas acciones, el efecto sobre la **permeabilidad al agua** de las células principales es el más conocido y el más importante fisiológicamente. En ausencia de ADH, las células principales son impermeables al agua. En presencia de ADH, los **canales de agua** o **acuaporinas** se insertan en la membrana luminal de las células principales, haciéndolas permeables al agua. La acción de la ADH sobre las células principales (fig. 6-40) consta de los siguientes pasos, que corresponden con los números en círculo de la figura:

1. Cuando los niveles circulantes de ADH son altos, se libera ADH a las células principales por la sangre capilar peritubular. Los **receptores V_2** de la ADH (presentes en la membrana basolateral) se acoplan a la **adenilil ciclasa** vía una proteína G estimuladora (G_s).
2. Cuando la ADH se fija a los receptores, se activa la adenilil ciclasa y cataliza la conversión de ATP en **AMPc.**

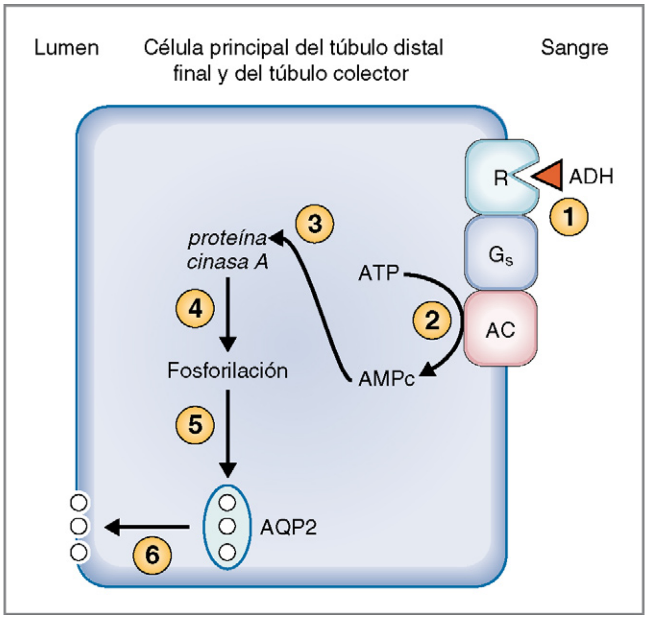


Figura 6-40 Mecanismo celular de la acción de la hormona antidiurética en la célula principal del túbulo distal final y del túbulo colector. Para una explicación de los números en círculo, véase el texto. AC, adenilil ciclasa; ADH, hormona antidiurética; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina o AMP cíclico; AQP2, acuaporina 2; ATP, trifosfato de adenosina; G_s, proteína G estimuladora; R, receptor V_2.

3 y 4. El AMPc activa la **proteína cinasa A.** La proteína cinasa A activada luego produce la **fosforilación** de estructuras intracelulares. Se desconoce la identidad de estas estructuras, aunque las posibilidades incluyen microtúbulos y microfilamentos, que intervienen en mecanismos de lanzadera intracelulares.

5 y 6. Después del paso de la fosforilación, las vesículas que contienen canales de agua son transportadas e insertadas en la membrana luminal de la célula principal, aumentando por tanto, su permeabilidad al agua. El canal específico del agua que está controlado por la ADH es la **acuaporina 2 (AQP2).** Utilizando el microscopio electrónico de criofractura, pueden visualizarse los canales de agua en la membrana luminal en grupos llamados **partículas intramembranosas.** La presencia y el número de grupos de partículas intramembranosas se relacionan con la presencia y magnitud de la permeabilidad al agua de las células principales, indicando que los grupos de partículas son una representación anatómica de los canales de agua.

PRODUCCIÓN DE ORINA HIPEROSMÓTICA

Por definición, la orina hiperosmótica o concentrada tiene una osmolaridad mayor que la de la sangre. La orina hiperosmótica se produce cuando las **concentraciones circulantes de ADH son elevadas,** como sucede en la restricción hídrica o en el SIADH. Estos mecanismos se muestran en la figura 6-41.

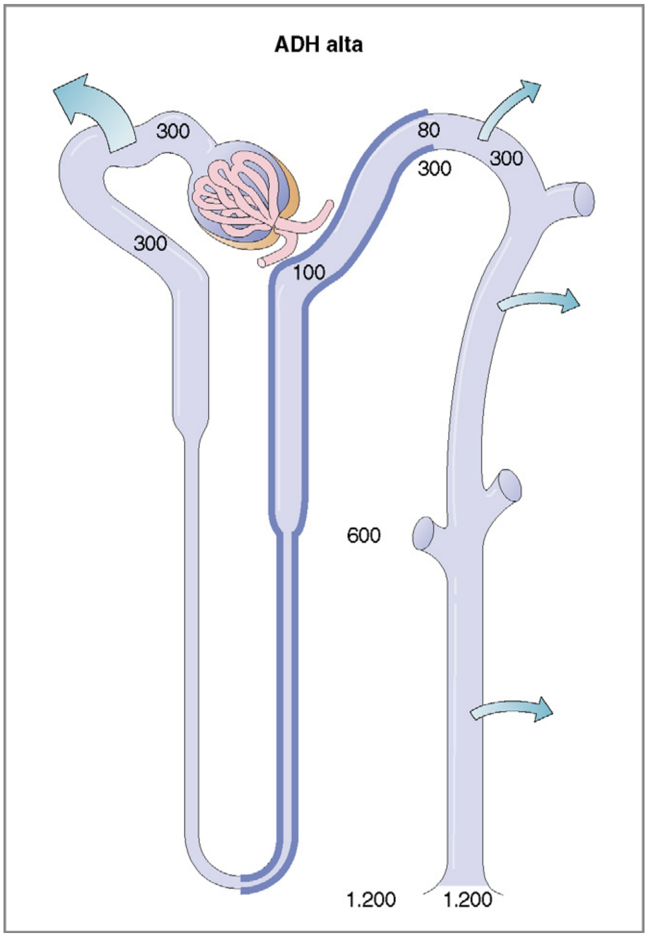


Figura 6-41 Mecanismos de producción de orina hiperosmótica (concentrada) en presencia de hormona antidiurética (ADH). Las *flechas* muestran el lugar de reabsorción de agua; el *trazo grueso* muestra porciones de la nefrona impermeables al agua, los números son la osmolaridad del líquido tubular o del líquido intersticial.

Pasos en la producción de orina hiperosmótica

Antes de describir en detalle este mecanismo, deben hacerse algunos comentarios generales sobre el formato de la figura 6-41. Los números de la figura indican la osmolaridad en varios puntos de la nefrona y en el líquido intersticial. La porción *de trazo grueso* de la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial indica que estos segmentos son impermeables al agua. Las *flechas* representan la reabsorción de agua en diferentes segmentos de la nefrona.

Obsérvese que el filtrado glomerular inicial tiene la misma osmolaridad que la sangre (300 mOsm/l), pero la osmolaridad de la orina es mucho más elevada (1.200 mOsm/l) que la de la sangre. Obsérvese también que existe el gradiente osmótico corticopapilar, creado por los procesos de multiplicación por contracorriente y reciclaje de urea. Las dos preguntas básicas respecto a la formación de orina hiperosmótica son: *¿cómo produce el riñón una orina que es más concentrada que la sangre? y ¿qué determina cuán alta será la osmolaridad de la orina?* En la producción de orina hiperosmótica se producen los siguientes pasos:

1. La osmolaridad del filtrado glomerular es idéntica a la de la sangre (300 mOsm/l), por la libre filtración de agua y solutos pequeños. La osmolaridad sigue siendo de 300 mOsm/l en todo el túbulo contorneado proximal, aunque se reabsorbe un volumen significativo de agua. Esto sucede porque el agua siempre se reabsorbe en proporción exacta respecto al soluto, es decir, el proceso es **isosmótico.** Este proceso también puede expresarse en términos de $[LT/P]_{osm}$: en el filtrado glomerular, $[LT/P]_{osm} = 1,0$ y se mantiene constante a lo largo del túbulo proximal.

2. En la **rama ascendente gruesa del asa de Henle,** el NaCl se reabsorbe vía el **cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$.** Sin embargo, dado que las células de la rama ascendente gruesa son **impermeables al agua,** la reabsorción de agua no puede acompañarse de la reabsorción de solutos. A medida que se reabsorben solutos, el agua queda atrás y el líquido tubular se diluye. La osmolaridad del líquido tubular que sale de este segmento es de 100 mOsm/l. Por tanto, la rama ascendente gruesa también se llama **segmento diluyente.**

3. En el **túbulo distal inicial,** el NaCl es reabsorbido por un **cotransportador de Na^+-Cl^-.** Igual que la rama ascendente gruesa, las células del túbulo distal inicial son **impermeables al agua** y la reabsorción de agua no puede seguir a la reabsorción de solutos. Aquí, la osmolaridad del líquido tubular aún se diluye más, hasta 80 mOsm/l. Por tanto, el túbulo distal inicial también se llama **segmento diluyente cortical** (*cortical* porque el túbulo distal está en la corteza, en vez de en la médula donde se encuentra la rama ascendente gruesa).

4. En el **túbulo distal final,** las células principales son permeables al agua en presencia de **ADH.** Recuérdese que el líquido que entra en el túbulo distal final está bastante diluido (80 mOsm/l). Dado que las células ahora son permeables al agua, el agua sale del líquido tubular por ósmosis, según el gradiente osmótico a través de las células (es decir, se reabsorbe). La reabsorción del agua continuará hasta que el líquido tubular se equilibre osmóticamente con el líquido intersticial circundante. El líquido tubular que sale del túbulo distal se equilibra con el líquido intersticial de la corteza y tiene una osmolaridad de 300 mOsm/l.

5. En los **túbulos colectores,** el mecanismo es el mismo que el descrito para el túbulo distal final. Las células principales de los túbulos colectores son permeables al agua en presencia de **ADH.** A medida que fluye líquido tubular por los túbulos colectores, se expone al líquido intersticial con una osmolaridad creciente (es decir, el gradiente osmótico corticopapilar). El agua se reabsorbe hasta que el líquido tubular se equilibra osmóticamente con el líquido intersticial circundante.

La orina final alcanzará la osmolaridad presente en el extremo de la papila que, en este ejemplo, es de 1.200 mOsm/l.

Se ha respondido a las dos preguntas sobre la producción de orina hiperosmótica. *¿Por qué la orina se ha vuelto hiperosmótica?* En presencia de ADH, la orina se vuelve hiperosmótica por el equilibrio del líquido tubular en los túbulos colectores con la alta osmolaridad del gradiente corticopapilar. El gradiente osmótico corticopapilar se crea por multiplicación por contracorriente, una función de las asas de Henle, y por reciclaje de urea, una función de los túbulos colectores medulares internos. *¿Qué valor alcanzará la osmolaridad de la orina?* En presencia de ADH, la osmolaridad final de la orina será igual a la osmolaridad en la curva del asa de Henle (el extremo de la papila).

SIADH

Como se ha comentado antes, la respuesta *adecuada* a la restricción hídrica es la producción de orina hiperosmótica. Sin embargo, en el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), la orina hiperosmótica se produce *de forma inadecuada* (tabla 6-10). En el SIADH, las concentraciones circulantes de hormona ADH son anormalmente elevadas por una secreción excesiva de la hipófisis posterior después de un traumatismo craneal o por una secreción de ADH en sitios anormales, como en el caso de los **tumores pulmonares.** En estas condiciones, la ADH se segrega de forma autónoma, sin un estímulo osmótico; es decir, la ADH se segrega cuando no se necesita. En el SIADH, las concentraciones elevadas de ADH aumentan la reabsorción de agua por el túbulo distal final y los túbulos colectores, haciendo la orina hiperosmótica y diluyendo la osmolaridad plasmática. (Normalmente, una osmolaridad plasmática baja inhibiría la secreción de ADH; sin embargo, en el SIADH, esta inhibición de retroalimentación no se produce porque la ADH se segrega de forma autónoma.) El tratamiento del SIADH consiste en la administración de un fármaco como la **demeclociclina,** que inhibe la acción de la ADH en las células principales renales.

PRODUCCIÓN DE ORINA HIPOSMÓTICA

Por definición, la orina hiposmótica (diluida) tiene una osmolaridad inferior a la de la sangre. La orina hiposmótica se produce cuando hay **concentraciones circulantes reducidas de ADH** (p. ej., ingesta de agua, diabetes insípida central) o cuando la **ADH es ineficaz** (p. ej., diabetes insípida nefrogénica). En la figura 6-42 se muestran los mecanismos de producción de orina hiposmótica.

Pasos de la producción de orina hiposmótica

El formato de la figura 6-42 es similar al de la figura 6-41. Los números indican la osmolaridad y la *flecha* muestra la reabsorción de agua. La porción *de trazo grueso* indica los segmentos de la nefrona impermeables al agua, que ahora incluye la rama ascendente gruesa *y* todo el túbulo distal y el túbulo colector. Obsérvese que aún hay un gradiente osmótico corticopapilar, pero es menor que en presencia de ADH (v. fig. 6-41). El gradiente más pequeño puede entenderse por los efectos positivos de la ADH sobre la multiplicación por contracorriente y el reciclaje de urea. En ausencia de ADH, estos procesos se reducen y el tamaño del gradiente osmótico corticopapilar también disminuye. Las preguntas básicas en la formación de orina hiposmótica son: *¿cómo produce el riñón una orina menos concentrada que la sangre? y ¿qué determina hasta dónde descenderá la osmolaridad de la orina?* En la producción de orina hiposmótica se producen los siguientes pasos:

1. La reabsorción en el **túbulo proximal** no se ve afectada por la ADH. Por tanto, en ausencia de ADH, el líquido se reabsorbe de nuevo isosmóticamente, la osmolaridad del líquido tubular es de 300 mOsm/l y $[LT/P]_{osm} = 1{,}0$.
2. En la **rama ascendente gruesa del asa de Henle,** el NaCl se reabsorbe por el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$. Sin embargo, el agua no se reabsorbe por

Tabla 6-10 Hormona antidiurética: ejemplos de fisiología y fisiopatología

Ejemplo	ADH sérica	Osmolaridad plasmática	Osmolaridad urinaria	Flujo de orina	Aclaramiento de agua libre (C_{H_2O})
Restricción hídrica	↑	Elevada-normal	Hiperosmótica	Bajo	Negativo
SIADH	↑↑	Baja (reabsorción del exceso de agua)	Hiperosmótica	Bajo	Negativo
Beber agua	↓	Baja-normal	Hiposmótica	Elevado	Positivo
Diabetes insípida central	↓↓	Elevada (excreción del exceso de agua)	Hiposmótica	Elevado	Positivo
Diabetes insípida nefrogénica	↑ (estimulada por osmolaridad plasmática elevada)	Elevada (excreción del exceso de agua)	Hiposmótica	Elevado	Positivo

ADH, hormona antidiurética; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

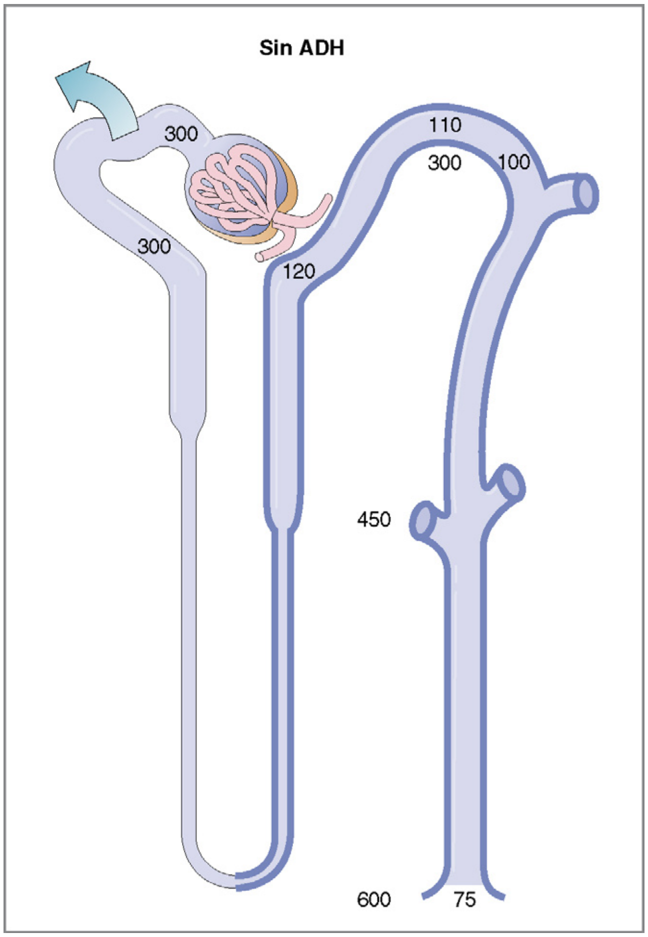


Figura 6-42 **Mecanismos de producción de orina hiposmótica (diluida) en ausencia de hormona antidiurética (ADH).** La *flecha* muestra el lugar de reabsorción del agua; el *trazo grueso* muestra porciones de la nefrona impermeables al agua; los números son la osmolaridad del líquido tubular o del líquido intersticial.

la impermeabilidad de este segmento. Por tanto, el líquido tubular está diluido y el líquido que sale de la rama ascendente gruesa tiene una osmolaridad de 120 mOsm/l. Obsérvese que esta osmolaridad *no es tan baja* como en presencia de ADH (v. fig. 6-41) porque el paso de dilución está reducido en ausencia de ADH (el cotransporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ está inhibido).

3. En el **túbulo distal inicial,** la dilución continúa. El NaCl es reabsorbido por el cotransportador de Na^+-Cl^-, pero las células son impermeables al agua. Por tanto, el líquido tubular que sale del túbulo distal inicial tiene una osmolaridad de 110 mOsm/l.

4. El **túbulo distal final y los túbulos colectores** muestran las diferencias más espectaculares e importantes cuando la ADH es baja o ausente. Ahora los segmentos son **impermeables al agua:** dado que el líquido tubular fluye por ellos, no puede producirse un equilibrio osmótico. Aunque el líquido tubular está expuesto a una osmolaridad creciente del gradiente osmótico corticopapilar, el agua no se reabsorbe en respuesta a la fuerza impulsora osmótica. La orina final, que *no está equilibrada* con la osmolaridad en el extremo de la papila, tiene una osmolaridad de 75 mOsm/l. (La osmolaridad final de la orina es aún menor que la osmolaridad del líquido tubular en el túbulo distal inicial, dado que el túbulo distal final y el túbulo colector reabsorben algo de NaCl. En efecto, el túbulo distal final y el túbulo colector también se convierten en segmentos diluyentes.)

Se ha respondido a las dos preguntas sobre la producción de orina hiposmótica. *¿Cómo se vuelve la orina hiposmótica?* El líquido tubular se diluye en los «segmentos diluyentes», que reabsorben NaCl sin agua acompañante. El equilibrio osmótico no se produce en los túbulos colectores en ausencia de ADH y se excreta la orina diluida. *¿Hasta dónde descenderá la osmolaridad de la orina?* Ésta reflejará las funciones combinadas de *todos* los segmentos diluyentes, como la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial, además del resto del túbulo distal y los túbulos colectores.

La orina hiposmótica se produce como una respuesta normal a la ingesta de agua. Sin embargo, hay dos situaciones anómalas en las que se produce orina diluida de forma inadecuada: **diabetes insípida central** y **diabetes insípida nefrogénica.** Las características de estas patologías se enumeran en la tabla 6-10.

Diabetes insípida central

La diabetes insípida central puede producirse después de un **traumatismo craneal,** en el que el traumatismo depleciona los depósitos de ADH de la hipófisis posterior. Por tanto, la hipófisis posterior no puede segregar ADH en respuesta a un estímulo osmótico. Debido a que las concentraciones circulantes de ADH son bajas o 0, todo el túbulo distal y los túbulos colectores son impermeables al agua. Por tanto, se excretan grandes volúmenes (de hasta 15 l/día) de orina muy diluida. La osmolaridad plasmática aumenta hasta valores anormalmente elevados porque se excretan cantidades excesivas de agua por la orina (el agua que se habría reabsorbido si hubiera ADH). La elevada osmolaridad plasmática normalmente estimularía la secreción de ADH, pero en la diabetes insípida central no existe ADH para ser segregada por la hipófisis posterior. El tratamiento de la diabetes insípida central consiste en la administración de un análogo de la ADH como la 1-desamino-8-D-arginina vasopresina **(dDAVP).**

Diabetes insípida nefrogénica

La diabetes insípida nefrogénica consiste en un defecto en la respuesta renal a la ADH. Aunque la secreción de ADH de la hipófisis posterior es normal, un defecto en el receptor, la proteína G_s, o la adenilil ciclasa hace que las células principales no respondan a la ADH.

En consecuencia, la ADH no consigue aumentar la permeabilidad al agua en el túbulo distal final y los túbulos colectores. Como ocurre en la diabetes insípida central, el agua no puede reabsorberse en estos segmentos y se excretan grandes volúmenes de orina diluida. La osmolaridad plasmática aumenta, lo que estimula la hipófisis posterior para segregar aún más ADH. Las concentraciones circulantes de ADH son superiores a las normales en la diabetes insípida nefrogénica, pero estos elevados niveles de ADH no producen ningún efecto sobre las células principales.

La diabetes insípida nefrogénica se trata con **diuréticos tiazídicos.** (La administración de un análogo de la ADH como la dDAVP sería inútil, porque el defecto se encuentra en la respuesta a la ADH.) Para entender la justificación de utilizar diuréticos tiazídicos, hay que tener en cuenta el problema fundamental en la diabetes insípida nefrogénica: dado que las células principales no responden a la ADH, se excretan grandes volúmenes de orina diluida. Los diuréticos tiazídicos son útiles porque: (1) inhiben el cotransporte de Na^+-Cl^- en el túbulo distal inicial, impidiendo la dilución de la orina en este segmento. Dado que se excreta más NaCl, la orina está menos diluida de lo que estaría sin tratamiento. (2) Los diuréticos tiazídicos reducen la TFG y, por la menor reabsorción de Na^+, reducen el volumen de LEC. Esto provoca un aumento de la reabsorción en el túbulo proximal por efectos sobre las fuerzas de Starling. La combinación de menos agua filtrada y más agua reabsorbida en el túbulo proximal significa que disminuye el volumen total de agua excretada.

ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE

El **agua libre** se define como agua destilada libre de solutos (o agua libre de solutos). En la nefrona, el agua libre se genera en los **segmentos diluyentes,** donde el soluto se reabsorbe sin agua. Los segmentos diluyentes de la nefrona son los impermeables al agua: la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial.

La medición del aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) es un método para evaluar la capacidad del riñón de diluir o concentrar la orina. Los principios de esta medición son los siguientes: cuando las **concentraciones de ADH son bajas,** se excreta el agua libre generada en la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial (ya que no puede reabsorberse en los túbulos colectores). La orina es hiposmótica y el aclaramiento de agua libre es positivo. Cuando las **concentraciones de ADH son elevadas,** el agua libre generada en la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial se reabsorbe en el túbulo distal final y el túbulo colector. La orina es hiperosmótica y el aclaramiento de agua libre es negativo.

Medición del C_{H_2O}

El aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) se calcula con la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= \dot{V} - C_{osm} \\ &= \dot{V} - \frac{[O]_{osm} \times \dot{V}}{[P]_{osm}} \end{aligned}$$

donde

C_{H_2O} = Aclaramiento de agua libre (ml/min)
$\dot{V}$ = Flujo de orina (ml/min)
C_{osm} = Aclaramiento de osmoles (ml/min)
$[O]_{osm}$ = Osmolaridad urinaria (mOsm/l)
$[P]_{osm}$ = Osmolaridad plasmática (mOsm/l)

PROBLEMA. Un hombre tiene un flujo de orina de 10 ml/min, una osmolaridad urinaria de 100 mOsm/l y una osmolaridad plasmática de 290 mOsm/l. *¿Cuál es el aclaramiento de agua libre y cuál es su importancia?*

SOLUCIÓN. El aclaramiento de agua libre del caso anterior se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= \dot{V} - C_{osm} \\ &= \dot{V} - \frac{[O]_{osm} \times \dot{V}}{[P]_{osm}} \\ &= 10\,\text{ml/min} - \frac{100\,\text{mOsm/l} \times 10\,\text{ml/min}}{290\,\text{mOsm/l}} \\ &= 10\,\text{ml/min} - 3{,}45\,\text{ml/min} \\ &= +6{,}55\,\text{ml/min} \end{aligned}$$

El C_{H2O} es un valor positivo, lo que significa que se está excretando agua libre. El agua libre de soluto generado en la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial no es reabsorbida por los túbulos colectores, pero se excreta. Esta situación se produce cuando las concentraciones circulantes de ADH son bajas, como sucede al beber agua o en la diabetes insípida central (o si la ADH es ineficaz, como en la diabetes insípida nefrogénica).

Importancia del C_{H_2O}

El C_{H_2O} puede ser de 0, positivo o negativo. Las explicaciones de estos valores son las siguientes:

- **C_{H_2O} de cero.** El C_{H_2O} es de 0 cuando no se excreta agua libre de soluto. En estas condiciones, la orina es **isosmótica** con el plasma (llamada isostenúrica). Es poco habitual que el C_{H_2O} sea 0, pero puede producirse durante el tratamiento con un **diurético de asa,** donde la reabsorción de NaCl está inhibida en la rama ascendente gruesa. Cuando la reabsorción de soluto está inhibida en la rama ascendente gruesa, no se produce agua libre en este lugar: si no se genera agua libre, no puede excretarse. Por tanto, la capacidad de diluir la orina al beber agua está alterada en una persona tratada con un diurético de asa. Asimismo, la capacidad de concentrar la orina durante la restricción hídrica está alterada porque los diuréticos de asa también interfieren en la formación del gradiente osmótico corticopapilar (por inhibición del cotransporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ y la multiplicación por contracorriente).
- **C_{H_2O} positivo.** El C_{H2O} es positivo cuando las **concentraciones de ADH son bajas** o cuando la ADH es

CUADRO 6-3 Fisiología clínica: diabetes insípida central

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 45 años ingresa en el hospital después de un traumatismo craneal. Tiene una grave poliuria (1 l de orina cada 2 h) y polidipsia (beber de 3 a 4 vasos de agua por hora). Durante un período de 24 h en el hospital, la mujer produce 10 l de orina, sin glucosa. Se somete a una restricción hídrica nocturna para evaluación. A la mañana siguiente, está débil y confusa. Tiene una osmolaridad sérica de 330 mOsm/l, una [Na^+] sérica de 164 mEq/L y una osmolaridad urinaria de 70 mOsm/l. Recibe tratamiento con dDAVP en aerosol nasal. A las 24 h de iniciar el tratamiento, tiene una osmolaridad sérica de 295 mOsm/l y una osmolaridad urinaria de 620 mOsm/l.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Después de una noche de restricción hídrica, es sorprendente que la paciente aún produce una orina muy diluida (hiposmótica) a pesar de una osmolaridad sérica muy elevada. Se descarta diabetes mellitus como causa de la poliuria porque no se halla glucosa en la orina. El diagnóstico es que la paciente tiene una diabetes insípida central secundaria a un traumatismo craneal.

La hipófisis posterior de la paciente no segrega ADH, ni con un potente estímulo osmótico como una osmolaridad sérica de 330 mOsm/l. Esta ausencia de ADH provoca una importante alteración de la reabsorción de agua y es incapaz de producir orina concentrada. Los túbulos distales y los túbulos colectores son impermeables al agua en ausencia de ADH, estos segmentos no pueden absorber agua y la orina es hiposmótica (70 mOsm/l). Debido a la excreción de cantidades excesivas de agua libre, la osmolaridad sérica y la [Na^+] sérica aumentan. La alta osmolaridad sérica es un intenso estímulo para la sed, haciendo que la mujer beba agua casi continuamente.

TRATAMIENTO. Se trata a la paciente con dDAVP, un análogo de la ADH que activa los receptores V_2 en las células principales. Cuando la ADH se une a los receptores V_2, se activa la adenilil ciclasa, se genera AMPc y se insertan canales de agua en la membrana luminal, que restauran la permeabilidad al agua de las células principales. Después de iniciar el tratamiento con dDAVP, la mujer produce orina hiperosmótica, normalizándose la osmolaridad sérica.

ineficaz y la orina es **hiposmótica.** El agua libre de soluto, generada en la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial, se excreta por la orina porque los túbulos distales finales y los túbulos colectores son impermeables al agua en estas condiciones (cuadro 6-3).

- **C_{H_2O} negativo.** El C_{H2O} es negativo cuando las **concentraciones de ADH son elevadas** y la orina es **hiperosmótica.** El agua libre de soluto generada en la rama ascendente gruesa y el túbulo distal inicial (y más) es reabsorbida en los túbulos distales finales y los túbulos colectores. Debido a que C_{H2O} negativo es un término engorroso, se invierte el signo y se llama **reabsorción de agua libre** o **$T^C_{H_2O}$** (c por túbulos colectores).

Resumen

- El agua corporal total se distribuye entre el LIC y el LEC. En porcentajes de peso corporal, un 60% es agua corporal total, un 40% es LIC y un 20%, LEC. El LEC consta de plasma y líquido intersticial. Los volúmenes de los compartimentos de líquidos corporales se miden por dilución de marcadores.
- La osmolaridad del LEC y del LIC siempre es igual en estado de equilibrio. Cuando hay una alteración de la osmolaridad de los líquidos corporales, el agua se desplaza a través de las membranas celulares para restablecer la igual osmolaridad del LEC y del LIC. Estos desplazamientos producen cambios en el volumen de LEC y LIC.
- El aclaramiento renal es el volumen de plasma que queda libre de una sustancia por unidad de tiempo y se determina por su control renal. Las sustancias con los mayores aclaramientos se filtran y se segregan. Las sustancias con los menores aclaramientos no se filtran o se filtran y se reabsorben después. La inulina es un marcador glomerular cuyo aclaramiento es igual a la TFG.
- El FSR se autorregula a lo largo de un amplio intervalo de presiones arteriales mediante cambios en la resistencia de las arteriolas aferentes. El FPR efectivo se mide con el aclaramiento de PAH y el FSR se calcula a partir del FPR.
- La TFG se determina mediante la permeabilidad de la barrera del capilar glomerular (K_f) y la presión neta de ultrafiltración. La presión neta de ultrafiltración es la suma de tres presiones de Starling en el capilar glomerular: P_{CG}, π_{CG} y P_{EB}. Si cambia alguna de las presiones de Starling, la presión neta de ultrafiltración y la TFG se alteran.
- La reabsorción y la secreción modifican el ultrafiltrado producido por filtración glomerular. La tasa neta de reabsorción o secreción de una sustancia es la diferencia entre su carga filtrada y su tasa de excreción. La glucosa se reabsorbe por un proceso limitado por el T_m: cuando la carga filtrada de glucosa supera el T_m, la glucosa se excreta por la orina (glucosuria). El PAH se segrega por un proceso limitado por el T_m.
- La reabsorción de Na^+ es superior al 99% de la carga filtrada y se produce en la nefrona. En el túbulo proximal, el 67% del Na^+ filtrado se reabsorbe isosmóticamente con agua. En el túbulo proximal inicial, el Na^+ se reabsorbe mediante un cotransporte de Na^+-glucosa, un cotransporte de Na^+-aminoácido y el

intercambio de Na$^+$-H$^+$. En el túbulo proximal final, el NaCl es reabsorbido. La expansión del volumen de LEC inhibe la reabsorción en el túbulo proximal y la contracción del volumen de LEC la estimula. En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, un segmento impermeable al agua, un 25% del Na$^+$ filtrado es reabsorbido por el cotransporte de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$. Los diuréticos del asa inhiben el cotransportador de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$. En el túbulo distal inicial y en los túbulos colectores se reabsorbe un 8% del Na$^+$ filtrado. En el túbulo distal inicial, el mecanismo es el cotransporte de Na$^+$-Cl$^-$, inhibido por los diuréticos tiazídicos. En el túbulo distal final y en los túbulos colectores, las células principales tienen canales de Na$^+$ dependientes de la aldosterona, que son inhibidos por los diuréticos ahorradores de K$^+$.

- El equilibrio del K$^+$ se mantiene mediante desplazamientos de K$^+$ a través de las membranas celulares y mediante la regulación renal. Los mecanismos renales para el equilibrio del K$^+$ incluyen filtración, reabsorción en el túbulo proximal y la rama ascendente gruesa, y secreción por las células principales del túbulo distal final y los túbulos colectores. La secreción por las células principales está influida por el K$^+$ de la dieta, la aldosterona, el equilibrio ácido-base y el flujo de orina. En condiciones de baja ingesta de K$^+$, éste es reabsorbido por células α-intercaladas en el túbulo distal.
- La osmolaridad de los líquidos corporales se mantiene en un valor constante por cambios en la reabsorción del agua en las células principales del túbulo distal final y el túbulo colector. Durante la restricción hídrica, se segrega ADH que actúa sobre las células principales para aumentar la reabsorción de agua. Durante la ingesta de agua, se suprime la secreción de ADH y las células principales son impermeables al agua.

Autoevaluación

Responda cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *¿La constricción de qué arteriola reduce el flujo plasmático renal (FPR) y aumenta la tasa de filtración glomerular (TFG)?*

2 *¿En qué porción o en qué punto de la curva de titulación de la glucosa es la concentración de glucosa en la vena renal igual a la concentración de glucosa en la arteria renal?*

3 *¿Qué le sucede a la presión oncótica de la sangre peritubular capilar después de un aumento en la fracción de filtración?*

4 *Cuando se utiliza el aclaramiento de PAH para medir el FPR efectivo, ¿se realiza la medición en concentraciones plasmáticas de PAH por encima o por debajo del T_m de secreción?*

5 *Una persona con un volumen de LEC de 14 l, un volumen de LIC de 28 l y una osmolaridad plasmática de 300 mOsm/l bebe 3 l de agua e ingiere 600 mmoles de NaCl. En el nuevo estado de equilibrio, ¿cuál es la osmolaridad plasmática?*

6 *Si la TFG es constante y el flujo de orina aumenta, ¿qué ocurre con la concentración plasmática de inulina: aumenta, disminuye o no cambia?*

7 *¿Qué cambio en la excreción de un ácido débil es consecuencia de un aumento del pH de la orina: aumenta, disminuye o no cambia?*

8 *Durante la diuresis de agua, ¿en qué lugar de la nefrona es la $[LT/P]_{inulina}$ más baja?*

9 *¿En qué lugar de la nefrona es la excreción fraccionada de Na$^+$ más alta?*

10 *¿Cuál es el efecto de un diurético del asa (inhibidor del cotransportador de Na$^+$-K$^+$-2Cl$^-$) sobre la osmolaridad máxima de la orina durante la producción de orina hiperosmótica: aumenta, disminuye o no cambia?*

11 *¿Qué trastorno de la ADH está representado por los siguientes cambios: aumento de la osmolaridad plasmática, orina diluida o descenso de la ADH?*

12 *En una persona que se come una bolsa de patatas fritas (es decir, NaCl), ¿qué le sucede al volumen intracelular: aumenta, disminuye o no cambia?*

13 *¿Cuáles son las unidades del T_m de glucosa?*

14 *¿Cuál es el efecto de la dilatación de la arteriola eferente en la fracción de filtración: aumenta, disminuye o no cambia?*

15 *¿Cuál de las siguientes es una causa de hiperpotasemia: falta de insulina, hiperaldosteronismo, diuréticos de asa, espironolactona, hiperosmolaridad, alcalosis metabólica?*

16 *Respecto a las acciones de la hormona paratiroidea (PTH) en el riñón, ¿cuál/es de las siguientes ocurre/n: inhibición del cotransporte de Na$^+$-fosfato, descenso de la excreción urinaria de fosfato, descenso de la excreción urinaria de Ca^{2+}, descenso del AMP cíclico en orina?*

17 *La TFG es de 120 ml/min, la concentración plasmática de X es de 10 mg/ml, la concentración urinaria de X es de 100 mg/ml y el flujo de orina es de 1,0 ml/min. Suponiendo que X se filtra libremente, ¿habrá reabsorción o secreción neta de X? ¿A qué velocidad?*

18 *Durante la producción de orina hiperosmótica, ¿en qué lugar de la nefrona es menor la* $[LT/P]_{osmolaridad}$*?*

19 *¿Cuál es más elevado: el aclaramiento de PAH por debajo del* T_m*, el aclaramiento de glucosa por debajo del umbral o el aclaramiento de inulina?*

20 *Clasifique las siguientes sustancias de mayor a menor según su excreción fraccionada: inulina,* Na^+*, glucosa (por debajo del umbral),* K^+ *en una dieta muy rica en potasio,* HCO_3^-*.*

LECTURAS RECOMENDADAS

Koeppen BM, Stanton BA: Renal Physiology, 3rd ed. St Louis, Mosby, 2001.

Seldin DW, Giebish G: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992.

Valtin H, Schafer JA: Renal Function, 3rd ed. Boston, Brown, Little, 1995.

Windhager EE: Handbook of Physiology: Renal Physiology. American New York, Physiological Society. Oxford University Press, 1992.

7

Fisiología ácido-base

El equilibrio ácido-base debe mantener una concentración normal de iones hidrógeno en los líquidos corporales. Ese equilibrio se consigue mediante la utilización de tampones en los líquidos extracelular e intracelular, mediante mecanismos respiratorios que excretan dióxido de carbono y por mecanismos renales que reabsorben bicarbonato y segregan iones hidrógeno.

pH de los líquidos corporales, 299
Producción de ácido en el organismo, 300
Neutralización, 300
Mecanismos renales en el equilibrio ácido-base, 305
Trastornos del equilibrio ácido-base, 312
Resumen, 324
Autoevaluación, 324

pH de los líquidos corporales

La concentración de iones hidrógeno (H^+) en los líquidos corporales es extremadamente baja. En sangre arterial, la concentración de H^+ es de 40×10^{-9} equivalentes por litro (o 40 nEq/l), más de seis órdenes de magnitud inferior a la concentración de sodio (Na^+). Debido a la dificultad para trabajar con números tan pequeños, la concentración de H^+ se expresa habitualmente como una función logarítmica llamada **pH:**

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

La concentración normal de H^+ de 40×10^{-9} Eq/l se convierte a pH del modo siguiente:

$$\begin{aligned} pH &= -\log_{10}[40 \times 10^{-9}\,Eq/l] \\ &= 7{,}4 \end{aligned}$$

Cuando se utiliza el pH en lugar de la concentración de H^+ se deben tener en cuenta dos puntos. En primer lugar, debido al signo *menos* en la expresión logarítmica, es necesaria una inversión mental: cuando aumenta la concentración de H^+ disminuye el pH, y a la inversa. En segundo lugar, la relación entre la concentración de H^+ y el pH es logarítmica, no lineal. Así, los cambios iguales del pH no reflejan cambios iguales en la concentración de H^+. Esa falta de linearidad se ilustra en la figura 7-1, donde se muestra la relación entre la concentración de H^+ y el pH dentro de los límites fisiológicos para los líquidos corporales. Un *aumento* del pH desde 7,4 hasta 7,6 (0,2 unidades de pH) refleja una disminución en la concentración de H^+ de 15 nEq/l; una *disminución* del pH desde 7,4 hasta 7,2 (también 0,2 unidades de pH) refleja un aumento mayor en la concentración de H^+ de 23 nEq/l. En otras palabras, un cambio determinado del pH en el intervalo ácido ($pH < 7{,}4$) refleja un cambio mayor en la concentración de H^+ que el mismo cambio del pH en el intervalo alcalino ($pH > 7{,}4$).

La **gama normal de pH arterial es de 7,37 a 7,42.** Cuando el pH arterial es inferior a 7,37, estamos ante una **acidemia.** Cuando el pH es superior a 7,42, la situación se denomina **alcalemia.** El intervalo de pH compatible con la vida es de 6,8 a 8,0.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

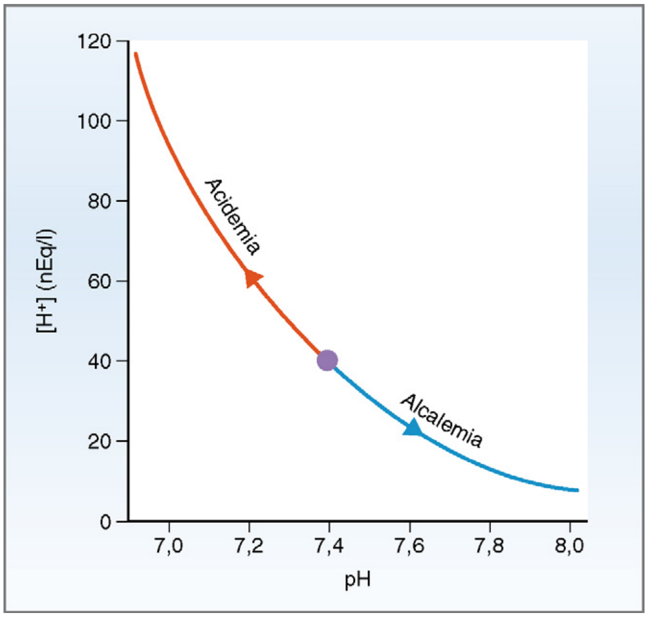


Figura 7-1 Relación entre $[H^+]$ y pH.

Los mecanismos que contribuyen al mantenimiento del pH en el intervalo normal incluyen neutralización de H^+ en el líquido extracelular (LEC) y en el líquido intracelular (LIC), compensación respiratoria y compensación renal. Los mecanismos de neutralización y de compensación respiratoria ocurren con rapidez, en cuestión de minutos a horas. Los mecanismos de compensación renal son más lentos y necesitan de horas a días.

Producción de ácido en el organismo

El pH arterial es ligeramente alcalino (7,4) a pesar de la producción de grandes cantidades de ácido cada día. Esa producción de ácido tiene dos formas: ácido volátil (dióxido de carbono, CO_2) y ácido no volátil o fijo. Tanto los ácidos volátiles como los fijos son producidos en grandes cantidades y plantean un reto para el pH normalmente alcalino.

CO_2

El CO_2 o ácido volátil es el producto final del metabolismo aerobio en las células y se produce a una tasa de 13.000 a 20.000 milimoles diarios (mmol/día). No es un ácido en sí mismo pero cuando reacciona con agua (H_2O) se convierte en ácido carbónico **(H_2CO_3)**, un ácido débil:

$$CO_2 + H_2O \underset{\textit{anhidrasa carbónica}}{\rightleftarrows} H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Las reacciones muestran que el CO_2 se combina de forma reversible con el H_2O para formar H_2CO_3, catalizado por la enzima **anhidrasa carbónica.** El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-, y el H^+ generado por esa reacción debe ser neutralizado. Recuérdese que el CO_2 producido por las células es añadido a la sangre venosa, convertido en H^+ y HCO_3^- en el interior de los hematíes sanguíneos y transportado a los pulmones. En los pulmones tienen lugar las reacciones inversas y el CO_2 es regenerado y espirado. Por ello, el CO_2 se denomina ácido *volátil*. Así, la neutralización del H^+ que procede del CO_2 es sólo un problema temporal para la sangre venosa.

ÁCIDO FIJO

El catabolismo de las proteínas y los fosfolípidos conduce a la producción de unos 50 mmol/día de ácido fijo. Las proteínas con aminoácidos que contienen azufre (p. ej., metionina, cisteína y cistina), producen **ácido sulfúrico** y son metabolizadas, y los fosfolípidos producen **ácido fosfórico.** Al contrario que el CO_2, que es volátil y se elimina en los pulmones, el ácido sulfúrico y el fosfórico *no* son volátiles. Por tanto, los ácidos fijos deben ser neutralizados primero en los líquidos del cuerpo hasta que pueden ser excretados por los riñones.

Además de los ácidos sulfúrico y fosfórico producidos por los procesos catabólicos *normales,* en ciertos estados fisiopatológicos se pueden producir cantidades excesivas de ácidos fijos. Entre ellos se encuentran el **ácido β-hidroxibutírico** y el **ácido acetoacético**,cetoácidos producidos en la diabetes mellitus no controlada, y el **ácido láctico**, que puede ser producido durante el ejercicio extenuante o cuando los tejidos están hipóxicos. Además es posible la ingestión de otros ácidos fijos, como el **ácido salicílico** (sobredosis de aspirina), **ácido fórmico** (ingestión de metanol) y **ácidos glicólico** y **oxálico** (ingestión de etilenglicol). La producción excesiva o la ingestión de ácidos fijos provocan acidosis metabólica, como se verá más adelante en este capítulo.

Neutralización

PRINCIPIOS DE LA NEUTRALIZACIÓN

Un amortiguador o **tampón** es la mezcla de un ácido débil y su base conjugada *o* una base débil y el ácido conjugado. Las dos formas del tampón se llaman pareja tamponadora. En la nomenclatura de Brønsted-Lowry, para un **ácido débil**, la forma ácida se denomina HA y se define como donante de H^+. La forma base se denomina A^- y se define como aceptora de H^+. De modo similar, para una **base débil**, el donante de H^+ se llama BH^+ y el aceptor de H^+ se llama B.

Una solución tamponada **se resiste al cambio de pH.** Así, es posible añadir o eliminar H^+ de una solución tamponada y el pH de esa solución sólo experimentará un cambio mínimo. Por ejemplo, cuando se añade H^+ a una solución tamponada que contenga un ácido débil, se combina con la forma A^- del tampón y se convierte en la forma HA. Por el contrario, cuando se elimina H^+ de una solución tamponada (o se añade OH^-), se libera

H^+ desde la forma HA del tampón para convertirla en la forma A^-.

Los líquidos corporales contienen una gran variedad de tampones, que constituyen una importante primera defensa contra los cambios del pH. Robert Pitts demostró esa capacidad amortiguadora experimentalmente con la inyección de 150 mEq de H^+ (como ácido clorhídrico, HCl) en un perro con agua corporal total de 11,4 l. En un experimento paralelo, Pitts añadió 150 mEq de H^+ a 11,4 l de agua destilada. En el perro, la adición de H^+ hizo caer el pH sanguíneo desde 7,44 hasta 7,14 (el animal desarrolló acidemia pero siguió vivo). En el agua destilada, la adición de la misma cantidad de H^+ causó la caída precipitada del pH hasta 1,84, una cifra que hubiese resultado instantáneamente mortal para el perro. Pitts concluyó que los líquidos corporales del animal contenían tampones capaces de proteger el pH frente a la adición de grandes cantidades de H^+. El H^+ añadido se combinó con la forma A^- de los tampones, y un ácido fuerte se convirtió en un ácido débil. El cambio del pH en los líquidos corporales del perro se minimizó, aunque no se previno totalmente. El agua destilada no contenía tampones y no dispuso de dichos mecanismos protectores.

ECUACIÓN DE HENDERSON-HASSELBALCH

La ecuación de Henderson-Hasselbalch se usa para calcular el pH de una solución tamponada. Esta ecuación deriva del comportamiento de los ácidos (y las bases) débiles en solución, descrito por la cinética de las reacciones reversibles:

$$\mathrm{HA} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{H}^+ + \mathrm{A}^-$$

La reacción anterógrada (la disociación de HA en H^+ y A^-) se caracteriza por un valor constante (K_1) y la reacción inversa se caracteriza por otro valor constante, K_2. Cuando las constantes de las reacciones anterógrada e inversa son exactamente iguales, hay un estado de **equilibrio químico**, sin más cambio neto de la concentración de HA o A^-. Como se muestra aquí, la **ley de acción de masas** afirma que en equilibrio químico:

$$K_1\,[\mathrm{HA}] = K_2\,[\mathrm{H}^+]\,[\mathrm{A}^-]$$

Si se reordena:

$$\frac{K_1}{K^2} = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]}$$

El cociente entre las constantes puede ser combinado en una sola constante **(K)** denominada **constante de equilibrio,** del modo siguiente:

$$K = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]}$$

Si se reordena otra vez para resolver $[H^+]$:

$$[\mathrm{H}^+] = K\frac{[\mathrm{HA}]}{[\mathrm{A}^-]}$$

Para expresar $[H^+]$ como pH se aplica *el* $\log_{10}$ *negativo* a ambos lados de la ecuación anterior. Así:

$$-\log[\mathrm{H}^+] = -\log K - \log\frac{[\mathrm{HA}]}{[\mathrm{A}^-]}$$

Recuérdese que $-\log\,[H^+]$ es igual al pH, que $-\log K$ es igual a pK y que *menos* log HA/A^- es igual a log A^-/HA. Así, la forma final de la **ecuación de Henderson-Hasselbalch** es la siguiente:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK} + \log\frac{[\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]}$$

donde

$$\mathbf{pH = -\log 10\,[H+]\ (unidades\ de\ pH)}$$
$$\mathbf{pK = -\log 10\,K\ (unidades\ de\ pH)}$$
$$\mathbf{[A^-]\ =\ Concentración\ de\ la\ base\ del\ tampón\ (mEq/l)}$$
$$\mathbf{[HA]\ =\ Concentración\ del\ ácido\ del\ tampón\ (mEq/l)}$$

Por tanto, el pH de una solución tamponada se puede calcular con la información siguiente: pK del tampón, concentración de la base del tampón ($[A^-]$) y concentración del ácido del tampón ([HA]). Por el contrario, si se conocen el pH de la solución y el pK del tampón, es posible calcular las concentraciones relativas de las formas A^- y HA.

El **pK** es un valor característico para una pareja de tampones. *¿Qué factor o factores determinan su valor?* Obsérvese en el cálculo que la constante de equilibrio (K) es el cociente de la constante de la reacción anterógrada dividida por la constante de la reacción inversa. Por tanto, los **ácidos fuertes** como el HCl están *más* disociados en H^+ y A^-, y tienen constantes de equilibrio (K) elevadas y **pK** bajos (puesto que pK es *menos* el $\log_{10}$ de la constante de equilibrio). Por otra parte, los **ácidos débiles** como el H_2CO_3 están *menos* disociados y tienen constantes de equilibrio bajas y **pK elevados.**

PROBLEMA. El pK de la pareja de tampones $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^-$ es 6,8. Responda a dos preguntas sobre ese tampón: *(1) A un pH sanguíneo de 7,4, ¿cuáles son las concentraciones relativas del ácido y de la base de esa pareja de tampones? (2) ¿A qué pH serían iguales las concentraciones del ácido y de la base?*

SOLUCIÓN. La forma ácida de este tampón es $H_2PO_4^-$ y la base es HPO_4^{-2}. Las concentraciones relativas del ácido y de la base son ajustadas por el pH de la solución y el pK característico.

(1) Respuesta a la primera pregunta: las concentraciones relativas del ácido y de la base a pH 7,4 se calculan con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Es recomendable aplicar el antilogaritmo a ambos lados de la ecuación en el último paso de la solución. (Pista: en el último paso de la solución, tome el antilogaritmo de ambos lados de la ecuación)

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK} + \log\frac{\mathrm{HPO_4}^{-2}}{\mathrm{H_2PO_4}^{-}}$$

$$7{,}4 = 6{,}8 + \log\frac{\mathrm{HPO_4}^{-2}}{\mathrm{H_2PO_4}^{-}}$$

$$0{,}6 = \log \frac{HPO_4^{-2}}{H_2PO_4^{-}}$$

$$3{,}98 = HPO_4^{-2}/H_2PO_4^{-}$$

Por tanto, a pH 7,4 la concentración de la base (HPO_4^{-2}) es unas cuatro veces mayor que la del ácido ($H_2PO_4^{-}$).

(2) Respuesta a la segunda pregunta: el pH al que serían iguales las concentraciones de las formas ácido y base también se puede calcular por la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cuando el ácido y la base se encuentran a las mismas concentraciones, $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^{-} = 1{,}0$.

$$\begin{aligned} pH &= pK + \log \frac{HPO_4^{-2}}{H_2PO_4^{-}} \\ &= 6{,}8 + \log 1 \\ &= 6{,}8 + 0 \\ &= 6{,}8 \end{aligned}$$

El pH calculado es igual al pK del tampón. Ese cálculo importante demuestra que *cuando el pH de una solución es igual al pK, las concentraciones de las formas ácido y base del tampón son iguales*. Como se explica más adelante en este capítulo, un tampón funciona mejor cuando el pH de la solución es igual (o casi igual) al pK, precisamente debido a que las concentraciones del ácido y la base son iguales o casi iguales.

CURVAS DE TITULACIÓN

Las curvas de titulación son representaciones gráficas de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. La figura 7-2 muestra la curva de titulación de un ácido débil hipotético (HA) y de su base conjugada (A^-) en solución. Conforme se añade o se elimina H^+, se mide el pH de la solución.

Como se ha demostrado antes con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, las concentraciones relativas de HA y A^- dependen del pH de la solución y del pK del tampón. El **pK** de este tampón hipotético es 6,5. A pH bajo (ácido) el tampón existe principalmente en la forma HA. A pH elevado (alcalino) el tampón existe principalmente en la forma A^-. Cuando el pH es igual al pK existen las mismas concentraciones de HA y A^-: la mitad del tampón se encuentra en la forma HA y la otra mitad, en la forma A^-.

Una característica notable de la curva de titulación es su forma sigmoidea. En la **porción lineal de la curva** sólo tienen lugar cambios pequeños del pH cuando se añade o se elimina H^+; la amortiguación más eficaz se obtiene en este intervalo. El intervalo lineal de la curva se extiende a 1,0 unidad de pH por encima y por debajo del pK (pK ± 1,0). Por tanto, los amortiguadores fisiológicos más eficaces tienen un pK dentro de 1,0 unidad de pH de 7,4 (7,4 ± 1,0). Dentro del intervalo de amortiguación efectiva, el pH cambia en forma drástica cuando se añaden o eliminan pequeñas cantidades de H^+. Con ese tampón, cuando el pH es inferior a 5,5, la adición de H^+ produce una gran disminución del pH; cuando el pH es superior a 7,5, la eliminación de H^+ causa un gran aumento del pH.

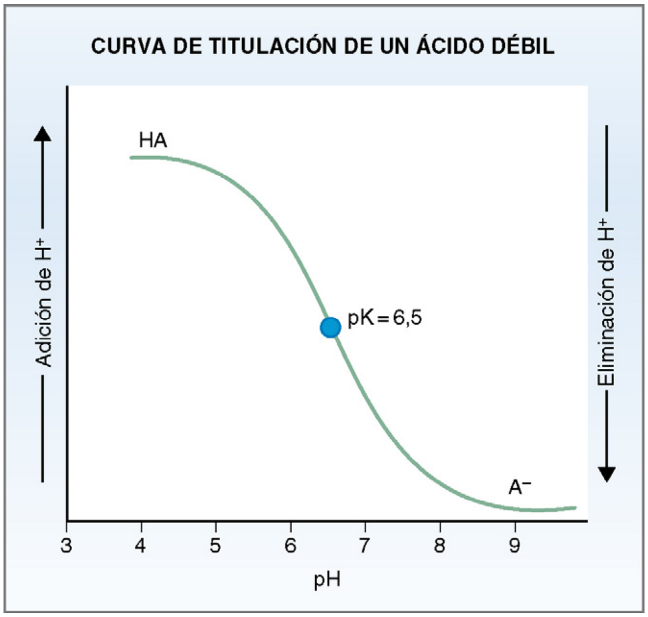


Figura 7-2 Curva de titulación de un ácido débil (HA) y de su base conjugada (A^-). Cuando el pH se hace igual al pK, existen las mismas concentraciones de HA y A^-.

TAMPONES DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

Los principales tampones del LEC son el bicarbonato y el fosfato. Para el **bicarbonato,** la forma A^- es el HCO_3^- y la forma HA es el CO_2 (en equilibrio con H_2CO_3). Para el **fosfato,** la forma A^- es el HPO_4^{-2} y la forma HA es el $H_2PO_4^-$. Las curvas de titulación de esos tampones se muestran en la figura 7-3.

Tampón HCO_3^-/CO_2

El tampón extracelular más importante es el HCO_3^-/CO_2. Se utiliza como primera línea de defensa cuando se añade o elimina H^+ del organismo. Las características siguientes explican la importancia del HCO_3^-/CO_2 como tampón en el LEC: (1) La concentración de la forma A^-, HCO_3^-, es alta, de 24 mEq/l. (2) El pK del tampón HCO_3^-/CO_2 es 6,1, bastante próximo al pH del LEC. (3) El CO_2 (la forma ácida del tampón) es volátil y puede ser expulsado por los pulmones (v. fig. 7-3).

La función del tampón HCO_3^-/CO_2 se ilustra en el ejemplo previo de la inyección de HCl a un perro. Para comprender ese ejemplo, asumamos que el LEC es una solución simple de $NaHCO_3$, dejando de lado sus otros constituyentes. Cuando se añade HCl al LEC, el H^+ se combina con parte del HCO_3^- para formar H_2CO_3. De

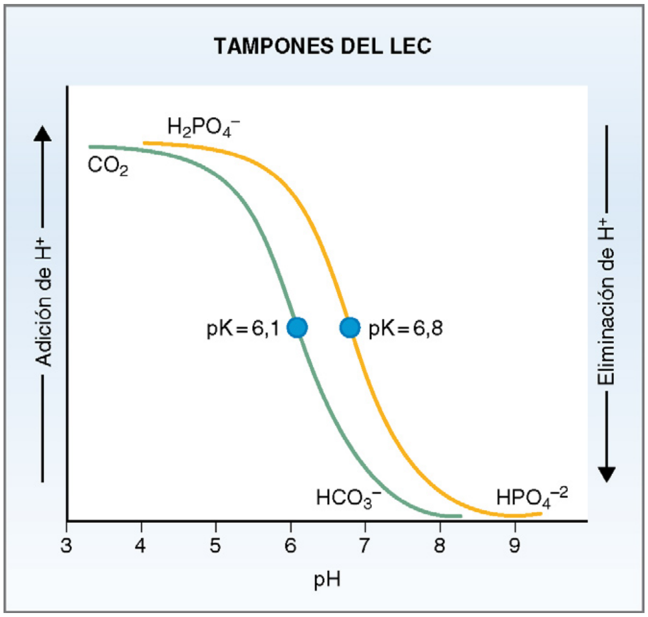


Figura 7-3 **Comparación de las curvas de titulación para $H_2PO_4^-/HPO_4^{-2}$ y CO_2/HCO_3^-.** LEC, líquido extracelular.

esa forma un ácido fuerte (HCl) se convierte en un ácido débil (H_2CO_3). El H_2CO_3 se disocia después en CO_2 y H_2O, expulsados ambos por los pulmones. El pH de la sangre del perro disminuye, pero no tan acusadamente como si no existiese el tampón. Las reacciones son las siguientes:

$$\begin{array}{c}H^+ + Cl^- + Na^+ + HCO_3^- \rightleftarrows Na^+ + Cl^- + H_2CO_3\\ \hfill\updownarrow\\ \hfill CO_2 + H_2O\end{array}$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch se puede aplicar al tampón HCO_3^-/CO_2. La forma base (A^-) es HCO_3^- y la forma ácido (HA) es H_2CO_3, que está en equilibrio con el CO_2. En presencia de anhidrasa carbónica, la mayor parte del H_2CO_3 se encuentra en forma de CO_2 (es decir, 400 CO_2:1 H_2CO_3); así, la concentración de H_2CO_3 suele ser tan baja que no se tiene en cuenta.

El pH de la sangre arterial se puede calcular con la **ecuación de Henderson-Hasselbalch** si se sustituyen las concentraciones normales de HCO_3^- y CO_2 y si se conoce el pK. Obsérvese que, ya que los valores de CO_2 se suelen expresar como presiones parciales, la P_{CO_2} debe ser convertida en concentración de CO_2, para lo que se multiplica por la solubilidad del CO_2 en la sangre (0,03 mmol/l/mmHg). La forma final de la ecuación es la siguiente:

$$pH = pK + \log\frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times P_{CO_2}}$$

Si se sustituyen los siguientes valores normales, el pH de la sangre arterial se puede calcular así:

$$pK = 6{,}1$$
$$[HCO_3^-] = 24\,\mathrm{mmol/l}$$
$$P_{CO_2} = 40\,\mathrm{mmHg}$$

Así,

$$\begin{aligned}pH &= 6{,}1 + \log\frac{24\,\mathrm{mmol}}{\mathrm{l}0{,}03 \times 40\,\mathrm{mmHg}}\\ &= 6{,}1 + \log 20\\ &= 7{,}4\end{aligned}$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch también se puede representar como un **mapa ácido-base,** que muestra las relaciones entre P_{CO_2}, concentración de HCO_3^- y pH (fig. 7-4). Las líneas radiales desde el inicio del mapa se denominan **líneas isohídricas** (lo que significa la misma concentración de H^+ o el mismo pH); cada línea isohídrica indica todas las combinaciones de P_{CO_2} y HCO_3^- que proporcionan el mismo valor de pH. La **elipse** del centro muestra los valores normales para la sangre arterial. Es posible calcular cualquier punto de la gráfica si se sustituyen los valores apropiados en la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Por ejemplo, los cálculos anteriores muestran que una P_{CO_2} de 40 mmHg y una concentración de HCO_3^- de 24 mEq/l proporcionan un pH de 7,4. El mapa ácido-base confirma que cuando la P_{CO_2} es 40 mmHg y la concentración de HCO_3^- es 24 mEq/l, el pH es 7,4.

Es importante señalar que las *concentraciones anormales de P_{CO_2} y de HCO_3^- pueden proporcionar valores de pH normales (o casi normales).* Por ejemplo, la combinación de una P_{CO_2} de 60 mmHg y una concentración de HCO_3^- de 36 mEq/l corresponden también a un pH de 7,4, aunque tanto la concentración de HCO_3^- como la P_{CO_2} son claramente mayores de lo normal. En otro ejemplo, la combinación de una P_{CO_2} de 20 mmHg y una concentración de HCO_3^- de 12 mEq/l también corresponden a un pH de 7,4, aunque tanto la concentración de HCO_3^- como la P_{CO_2} son más bajas de lo normal. Este importante principio subyace a los procesos de compensación respiratoria y renal que intentan normalizar el pH cuando existe un trastorno ácido-base.

La importancia del sistema de tampón HCO_3^-/CO_2 para proteger el pH se puede ilustrar si imaginamos que se **añaden 12 mmol/l de HCl al LEC.** La concentración inicial de HCO_3^- en el LEC es de 24 mmol/l. Así, 12 mmol/l de H^+ añadidos se combinan con 12 mmol/l de HCO_3^- para formar 12 mmol/l de H_2CO_3, que son convertidos en 12 mmol/l de CO_2 en presencia de anhidrasa carbónica. Después de producirse esta reacción de **amortiguación**, la concentración *nueva* de HCO_3^- será de 12 mmol/l en lugar de los 24 mmol/l originales. La concentración *nueva* de CO_2 será la concentración original de 1,2 mmol/l (es decir, 40 mmHg × 0,03) *más* los 12 mmol/l generados en la reacción de amortiguación. Si asumimos por un momento que el CO_2 adicional generado no puede ser expulsado por los pulmones, el *nuevo* pH será:

$$\begin{aligned}pH &= 6{,}1 + \log\frac{12\,\mathrm{mmol/l}}{1{,}2\,\mathrm{mmol/l} + 12\,\mathrm{mmol/l}}\\ &= 6{,}1 + \log\frac{12\mathrm{mmol/l}}{13{,}2\,\mathrm{mmol/l}}\\ &= 6{,}06\end{aligned}$$

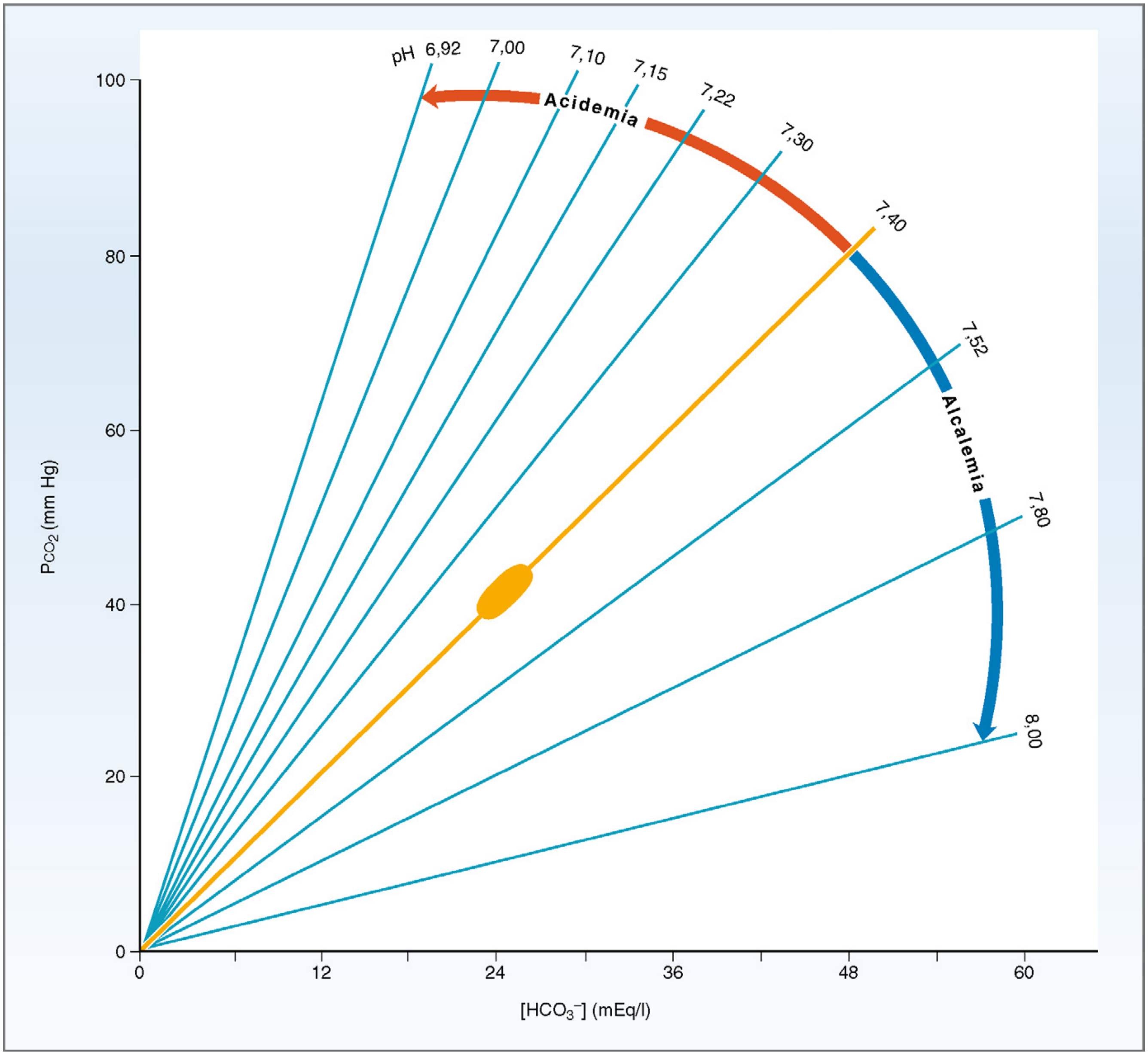


Figura 7-4 **Mapa ácido-base.** Se muestran las relaciones entre los valores en sangre arterial de P_{CO_2}, [HCO_3^-] y pH. La *elipse* en el centro indica el intervalo de valores normales. (Modificado de Cohen JJ, Kassirer JP: Acid/Base. Boston, Little, Brown, 1982.)

Claramente, un pH tan bajo (6,06) sería mortal. Sin embargo, existe un segundo mecanismo protector (la **compensación respiratoria**) que evita la caída del pH hasta ese valor mortalmente bajo. La acidemia estimula a los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos que producen un aumento inmediato de la tasa de ventilación **(hiperventilación).** Todo el exceso de CO_2 es espirado por los pulmones. Esa respuesta se denomina compensación respiratoria y hace descender la P_{CO_2} hasta valores inferiores a los normales (p. ej., hasta 24 mmHg). Si se sustituyen esos valores en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, se puede calcular otro pH:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6{,}1 + \log\frac{12\,\text{mmol/l}}{0{,}03 \times 24\,\text{mmHg}} \\ &= 6{,}1 + \log\frac{12\,\text{mmol/l}}{0{,}72} \\ &= 7{,}32 \end{aligned}$$

La combinación de amortiguación por HCO_3^- y compensación respiratoria (es decir, hiperventilación) proporciona un pH casi normal (7,4). Aunque tanto la concentración de HCO_3^- como la P_{CO_2} están muy reducidas, el pH es casi normal. La restauración completa del equilibrio ácido-base depende de los riñones. Finalmente, mediante los procesos descritos más adelante en este capítulo, los riñones segregan H^+ y sintetizan HCO_3^- «nuevo» para sustituir el HCO_3^- consumido durante la neutralización del H^+ fijo añadido.

Tampón $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^-$

El fosfato inorgánico también actúa como un tampón. Su curva de titulación se puede comparar con la del HCO_3^- (v. fig. 7-3). Recuérdese que el pK de la pareja HCO_3^-/CO_2 es 6,1, y la porción lineal de la curva de titulación se extiende desde pH 5,1 hasta 7,1; desde un punto de vista técnico, la porción lineal está fuera del intervalo de amortiguación para un pH 7,4. Por otra parte, el pK del tampón $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^-$ es 6,8, y la porción lineal de su curva se extiende desde pH 5,8 hasta 7,8. *Parece* que el fosfato inorgánico debiera ser un tampón fisiológico más importante que el HCO_3^-, puesto que su intervalo de amortiguación es más cercano a 7,4, el pH de la sangre. Sin embargo, dos características del tampón HCO_3^-/CO_2 lo convierten en un tampón más eficaz: (1) el HCO_3^- se encuentra a concentración mucho mayor (24 mmol/l) que el fosfato (1-2 mmol/l). (2) La forma ácida del tampón HCO_3^-/CO_2 es el CO_2, una sustancia volátil que puede ser expulsada por los pulmones.

TAMPONES DEL LÍQUIDO INTRACELULAR

Existen grandes cantidades de tampones intracelulares, entre ellos los **fosfatos orgánicos y las proteínas**. Para utilizar esos tampones del LIC en los trastornos ácido-base, el H^+ debe cruzar primero la membrana celular por uno de los tres mecanismos siguientes: (1) en procesos que cursan con un exceso o un defecto de CO_2, como en los trastornos ácido-base respiratorios, el CO_2 *mismo* puede cruzar las membranas celulares. Por ejemplo, en la acidosis respiratoria hay un exceso de CO_2, que produce H^+ y éste debe ser neutralizado. El CO_2 entra con rapidez en las células y el H^+ generado es neutralizado por los tampones intracelulares. (2) En procesos que cursan con un exceso o un defecto de ácido fijo, el H^+ puede entrar o salir de las células con un anión orgánico como el lactato. Por ejemplo, en la acidosis metabólica causada por un aumento de las concentraciones de ácido láctico se produce un exceso de H^+ junto con lactato, y ambas sustancias entran juntas en las células, con lo que se conserva la electroneutralidad. (3) En otros casos de exceso o defecto de H^+ fijo en los que no existe un anión orgánico acompañante, el H^+ se intercambia con K^+ para conservar la electroneutralidad.

Aunque no están presentes en el LIC, las **proteínas plasmáticas** también neutralizan el H^+. Existe una relación entre proteínas plasmáticas, H^+ y calcio (Ca^{2+}), que conduce a cambios del Ca^{2+} ionizado cuando existe un trastorno ácido-base (v. también cap. 9, fig. 9-32). El mecanismo es el siguiente: los grupos con carga negativa en las proteínas plasmáticas (p. ej., albúmina) se pueden unir a H^+ o Ca^{2+}. (El Ca^{2+} unido a proteínas es abundante y representa el 40% del Ca^{2+} total.) En la **acidemia** hay un exceso de H^+ en sangre. Conforme se une más H^+ a las proteínas plasmáticas, se une menos Ca^{2+}, dando lugar a un aumento de la concentración de Ca^{2+} libre. En la **alcalemia** existe un defecto de H^+ en la sangre. Puesto que hay menos H^+ unido a las proteínas plasmáticas, se une más Ca^{2+}, con la consiguiente disminución de la concentración de Ca^{2+} libre (hipocalcemia). Los síntomas de hipocalcemia ocurren frecuentemente en la alcalosis respiratoria y comprenden hormigueo, entumecimiento y tetania.

Fosfatos orgánicos

Los fosfatos orgánicos del LIC incluyen trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP), glucosa-1-fosfato y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). El H^+ es neutralizado por la mitad fosfato de esas moléculas orgánicas. El pK de esos fosfatos orgánicos oscila entre 6,0 y 7,5, cifras ideales para la amortiguación fisiológica efectiva.

Proteínas

Las proteínas intracelulares actúan como tampones puesto que contienen un gran número de grupos ácidos o básicos como $-COOH/-COO^-$ o $-NH_3^+/-NH_2$. Entre todos los grupos disociables de las proteínas, los que tienen un pK en el intervalo fisiológico son el grupo imidazol de la histidina (pK 6,4 a 7,0) y los grupos α amino (pK 7,4-7,9).

El tampón intracelular más significativo es la **hemoglobina,** que está presente a concentración alta dentro de los hematíes sanguíneos. Cada molécula de hemoglobina tiene un total de 36 residuos histidina (9 en cada una de las 4 cadenas polipeptídicas). El pK de la oxihemoglobina es 6,7, dentro del rango para amortiguación fisiológica efectiva. La **deoxihemoglobina**, sin embargo, es un tampón todavía más efectivo con un pK de 7,9. El cambio del pK de la hemoglobina cuando libera oxígeno (O_2) tiene significado fisiológico. Conforme la sangre fluye a través de los capilares sistémicos, la oxihemoglobina libera O_2 hacia los tejidos y es convertida en desoxiglobina. Al mismo tiempo se añade CO_2 a la sangre capilar sistémica desde los tejidos. Ese CO_2 difunde a los hematíes sanguíneos y se combina con H_2O para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia después en H^+ y HCO_3^-. El H^+ generado es amortiguado por la hemoglobina, que ahora se encuentra convenientemente en su forma desoxigenada. La desoxihemoglobina debe ser ciertamente un tampón excelente para el H^+: El pH de la sangre venosa es 7,37, sólo 0,03 unidades pH más ácido que el pH de la sangre arterial, a pesar de la adición de grandes cantidades de ácido como el CO_2.

Mecanismos renales en el equilibrio ácido-base

Los riñones tienen dos funciones principales en el mantenimiento del equilibrio ácido-base normal: reabsorción del HCO_3^- y excreción del H^+. La primera función de los riñones consiste en **reabsorber el HCO_3^- filtrado**, de forma que ese importante tampón extracelular no se pierda con la orina. La segunda función de los riñones es **excretar el H^+ fijo** que se produce durante el catabolismo de las proteínas y los fosfolípidos. Existen dos mecanismos para la excreción del H^+ fijo: (1) excreción de H^+ como ácido titulable (es decir, neutralizado por el fosfato urinario) y (2) excreción de H^+ como NH_4^+. La excreción de H^+ por cualquier mecanismo se acompaña de síntesis y reabsorción de HCO_3^- *nuevo*. El objetivo de la síntesis y reabsorción de HCO_3^- nuevo es rellenar las reservas de HCO_3^- empleadas en la neutralización del H^+ fijo.

REABSORCIÓN DEL HCO_3^- FILTRADO

Casi el 99,9% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe, con lo que se asegura que el principal tampón extracelular se conserva en vez de excretarse. La tasa de reabsorción se puede calcular (como se explica en el cap. 6) si se compara la carga filtrada de HCO_3^- con la tasa de excreción de HCO_3. Si la tasa de filtración glomerular (TFG) es 180 l/día y la concentración plasmática de HCO_3^- es 24 mEq/l, la carga filtrada es 4.320 mEq/día (180 l/día × 24 mEq/l). La tasa de excreción medida de HCO_3^- es de sólo 2 mEq/día. Por tanto, la tasa de reabsorción de HCO_3^- es 4.318 mEq/día, que equivale al 99,9% de la carga filtrada. La mayor parte de la reabsorción del HCO_3^- filtrado tiene lugar en el **túbulo proximal** y sólo pequeñas cantidades se reabsorben en el asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector.

Mecanismo de reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal

La figura 7-5 muestra el esquema de una célula del túbulo proximal precoz, donde se reabsorbe el HCO_3^- filtrado. La reabsorción del HCO_3^- filtrado incluye la conversión de HCO_3^- en CO_2 en el lumen, la difusión del CO_2 en la célula, reconversión en HCO_3^- en la célula y reabsorción del HCO_3^- hacia la sangre, y consta de los pasos siguientes:

1. La membrana luminal contiene un **intercambiador Na^+-H^+**, que es uno de los diferentes mecanismos de transporte activo dependientes de Na^+ en el segmento inicial del túbulo proximal. Conforme el Na^+ se mueve desde el lumen hacia la célula a favor de su gradiente electroquímico, el H^+ se mueve desde la célula hacia el lumen contra su gradiente electroquímico.
2. El H^+ segregado se combina en el lumen con HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se descompone después en CO_2 y H_2O, catalizado por una **anhidrasa carbónica del *borde en cepillo***. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida inhiben la reabsorción del HCO_3^- filtrado al interferir con este paso. El CO_2 y el H_2O formados en esa reacción cruzan con facilidad la membrana luminal y entran en la célula.
3. En el interior de la célula tienen lugar las reacciones inversas. El CO_2 y el H_2O se recombinan para formar H_2CO_3, catalizados por la **anhidrasa carbónica *intracelular***. El H_2CO_3 es convertido de nuevo en H^+ y HCO_3^-. Los destinos del H^+ y el HCO_3^- son diferentes. El H^+ es segregado por el intercambiador Na^+-H^+ para ayudar a la reabsorción del HCO_3^- filtrado. El HCO_3^- es transportado a través de la membrana basolateral hacia la sangre (es decir, el HCO_3^- se reabsorbe) por dos mecanismos: cotransporte Na^+-HCO_3^- e intercambio Cl^--HCO_3^-. Las características especiales del mecanismo para reabsorción del HCO_3^- filtrado incluyen las siguientes:

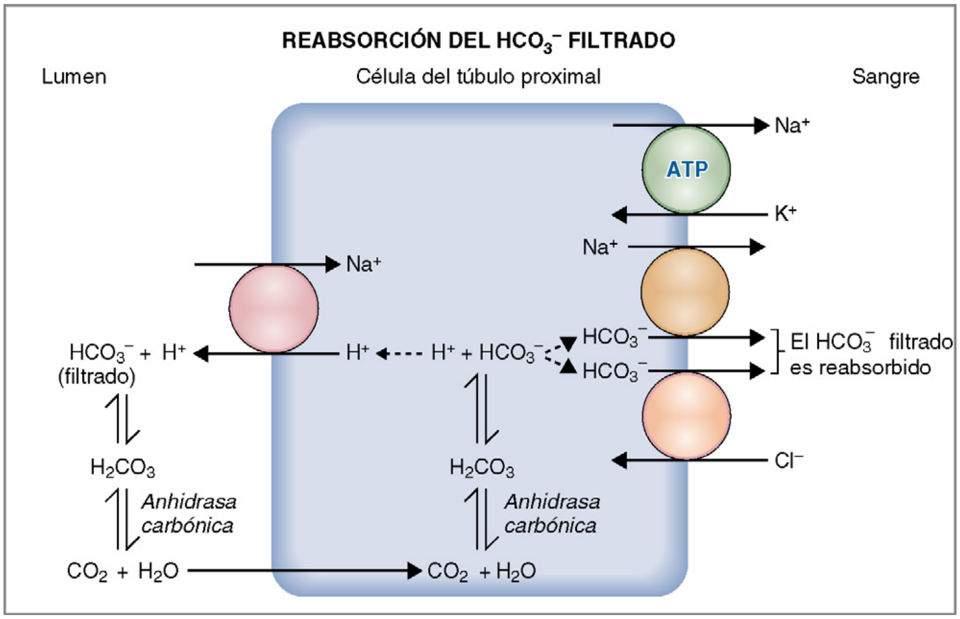


Figura 7-5 Mecanismo para la reabsorción de HCO_3^- filtrado en una célula del túbulo proximal. ATP, trifosfato de adenosina.

- El proceso conduce a **reabsorción neta de Na^+ y HCO_3^-.** Así, una parte de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal está directamente ligada a la reabsorción del HCO_3^- filtrado. El resto de la reabsorción de Na^+ está ligada a la reabsorción de glucosa, aminoácidos, Cl^- y fosfato.

- ***No* existe secreción neta de H^+** a través de este mecanismo. Cada H^+ segregado por el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana luminal se combina con un HCO_3^- filtrado para formar CO_2 y H_2O, que entran en la célula y son convertidos otra vez en H^+ y HCO_3^-. El H^+ es reciclado a través de la membrana luminal sobre el intercambiador Na^+-H^+ para reabsorber más HCO_3^- filtrado.

- Puesto que no existe secreción neta de H^+ por este mecanismo, el **cambio en el pH del fluido tubular es pequeño.**

Efecto de la carga filtrada de HCO_3^-

La carga filtrada de HCO_3^- es el producto de la TFG y la concentración plasmática de HCO_3^-. Dentro de una amplia gama de cargas filtradas, prácticamente todo el HCO_3^- es reabsorbido. Sin embargo, cuando la concentración plasmática de HCO_3^- es mayor de 40 mEq/l, la carga filtrada se vuelve tan elevada que satura el mecanismo de reabsorción; cualquier HCO_3^- filtrado que no pueda ser reabsorbido, se excreta. Por ejemplo, en la alcalosis metabólica donde está elevada la concentración sanguínea de HCO_3^-, la restauración del equilibrio ácido-base normal requiere la excreción del exceso de HCO_3^- en la orina. Eso se consigue gracias al aumento de la concentración de HCO_3^- en la sangre, que aumenta la carga filtrada hasta que supera la capacidad de reabsorción. El HCO_3^- no reabsorbido se excreta, con lo que la concentración sanguínea de HCO_3^- se reduce hasta normalizarse.

Efecto del volumen de líquido extracelular

La mayor parte del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, donde los cambios en el volumen de LEC alteran la reabsorción isoosmótica a través de cambios de las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares (v. cap. 6). Puesto que el HCO_3^- forma parte de esa reabsorción isoosmótica, los cambios en el volumen de LEC alteran la reabsorción de HCO_3^- de una forma predecible. Por ejemplo, la **expansión del volumen de LEC** inhibe la reabsorción isoosmótica en el túbulo proximal y, por tanto, inhibe la reabsorción de HCO_3^-. En cambio, la **disminución del volumen del LEC** estimula la reabsorción isoosmótica en el túbulo proximal y la reabsorción de HCO_3^-.

Un segundo mecanismo, en el que interviene la angiotensina II, participa en la reabsorción de HCO_3^- como respuesta a la disminución del volumen del LEC. Recuérdese que la disminución del volumen de LEC activa el sistema renina-angiotensina II-aldosterona. La **angiotensina II** estimula el intercambio Na^+-H^+ en el túbulo proximal, estimulando así la reabsorción de HCO_3^- con el consiguiente aumento de la concentración de HCO_3^- en sangre. Ese mecanismo explica el fenómeno de la **alcalosis de contracción**, que literalmente significa alcalosis metabólica secundaria a la disminución (contracción) del volumen de LEC. La alcalosis de contracción se produce durante el tratamiento con **diuréticos del asa** o **diuréticos tiacídicos**, y es un factor que complica la alcalosis metabólica causada por **vómitos**. La alcalosis de contracción se trata mediante infusión de NaCl isotónico para restaurar el volumen de LEC.

Efecto de la P_{CO_2}

Los cambios crónicos de la P_{CO_2} alteran la reabsorción del HCO_3^- filtrado y explican el fenómeno de compensación renal para los trastornos ácido-base respiratorios crónicos. Los aumentos de la P_{CO_2} aumentan la reabsorción de HCO_3^- y las disminuciones de la P_{CO_2} reducen la reabsorción de HCO_3^-.

El mecanismo subyacente al efecto del CO_2 no se conoce completamente. Sin embargo, una explicación utiliza el *suministro* de CO_2 a las células renales. En la **acidosis respiratoria**, hay un aumento de la P_{CO_2}. Puesto que se dispone de más CO_2 en las células renales para generar H^+ destinado a secreción por el intercambiador Na^+-H^+, se puede reabsorber más HCO_3^-. Así, aumenta la concentración plasmática de HCO_3^- y también el pH arterial, en compensación. En la **alcalosis respiratoria** decrece la P_{CO_2}. Puesto que se dispone de menos CO_2 en las células renales para generar H^+ destinado a la secreción, se reabsorbe menos HCO_3^-. En este caso, disminuye la concentración plasmática de HCO_3^-, con lo que desciende el pH arterial, en compensación.

EXCRECIÓN DE H^+ COMO ÁCIDO TITULABLE

Por definición, el ácido titulable es el H^+ excretado con tampones urinarios. El fosfato inorgánico es el más importante de esos tampones, debido a su concentración relativamente elevada en la orina y su pK ideal. Conviene recordar que en la orina existe una cantidad significativa de fosfato, puesto que sólo el 85% del fosfato filtrado es reabsorbido; el 15% del fosfato filtrado se excreta como ácido titulable.

Mecanismo de excreción del ácido titulable

El ácido titulable es excretado a través de la nefrona, pero sobre todo en las células intercaladas α del túbulo distal tardío y los conductos colectores. El mecanismo celular para ese proceso se ilustra en la figura 7-6 y se describe a continuación:

1. La membrana luminal de las células intercaladas α del túbulo distal tardío y los conductos colectores contiene dos mecanismos primarios de trasporte activo para la secreción de H^+ en el líquido tubular. El primer

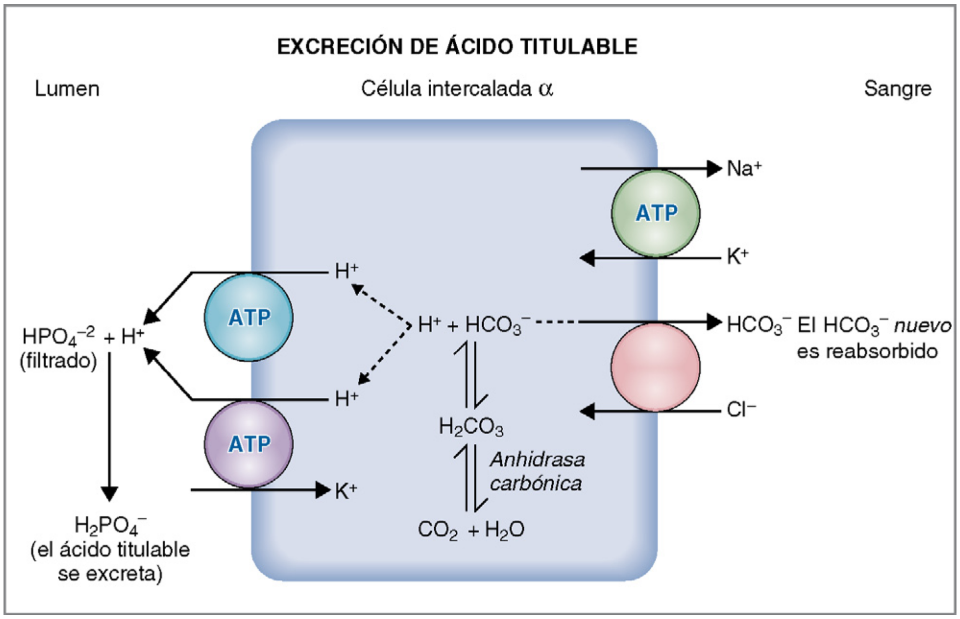

EXCRECIÓN DE ÁCIDO TITULABLE
Lumen
Célula intercalada α
Sangre
Na^+
ATP
K^+
H^+
$HPO_4^{-2} + H^+$ (filtrado)
ATP
$H^+ + HCO_3^-$
HCO_3^- El HCO_3^- *nuevo* es reabsorbido
H^+
H_2CO_3
Cl^-
ATP
Anhidrasa carbónica
K^+
$H_2PO_4^-$ (el ácido titulable se excreta)
$CO_2 + H_2O$

Figura 7-6 Mecanismo para la excreción de H^+ como ácido titulable. ATP, trifosfato de adenosina.

mecanismo para la secreción de H^+ es la **H^+ ATPasa,** y es estimulado por la **aldosterona.** La aldosterona no sólo actúa sobre las células principales para estimular la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+, sino que también estimula la secreción H^+ en las células intercaladas α. El otro mecanismo para la secreción de H^+ es la **H^+-K^+ ATPasa,** el transportador responsable de la reabsorción de K^+ en las células intercaladas α (v. cap. 6). En el lumen, el H^+ segregado se combina con la forma A^- del tampón fosfato, HPO_4^{-2}, para producir la forma HA del tampón, $H_2PO_4^-$. El **$H_2PO_4^-$** es un ácido titulable que se excreta.

Para que ese mecanismo sea útil, es esencial que la mayoría del fosfato filtrado se encuentre en la forma que puede aceptar un H^+; es decir, en la forma HPO_4^{-2}. *¿Sucede así?* Mediante el cálculo de las concentraciones relativas de HPO_4^{-2} y $H_2PO_4^-$ a pH 7,4, se puede confirmar que la concentración de HPO_4^{-2} es casi cuatro veces mayor que la concentración de $H_2PO_4^-$ en el filtrado glomerular ($pH = pK + \log HPO_4^{-2}/H_2PO_4^-$, donde $pK = 6{,}8$; a pH 7,4, $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^- = 3{,}98$).

2. El H^+ segregado por la H^+ ATPasa se produce en las células renales a partir de CO_2 y H_2O, que se combinan para formar H_2CO_3 en presencia de anhidrasa carbónica intracelular. El H_2CO_3 se disocia en H^+, que es segregado, y HCO_3^-, que es reabsorbido hacia la sangre mediante intercambio Cl^--HCO_3^-.

3. Por cada H^+ excretado como ácido titulable, un ***nuevo* HCO_3^- es sintetizado y reabsorbido.** Este nuevo HCO_3^- rellena las reservas extracelulares de HCO_3^-, que antes habían sido agotadas para neutralizar el H^+ fijo. Puesto que la generación o síntesis de HCO_3^- nuevo es un proceso continuado, el HCO_3^- es sustituido continuamente conforme se emplea para neutralizar los ácidos fijos producidos por el catabolismo de proteínas y fosfolípidos.

Cantidad de tampón urinario

La cantidad de H^+ excretado como ácido titulable depende de la *cantidad* de tampón urinario disponible. Aunque la razón puede no ser apreciable inmediatamente, el principio subyacente radica en que el **pH urinario mínimo es 4,4.** Puesto que el pH sanguíneo es 7,4, un pH urinario de 4,4 representa una diferencia de 1.000 veces en la concentración de H^+ a través de las células tubulares renales. Esa diferencia de 1.000 veces es el mayor gradiente de concentración contra el que puede ser segregado el H^+ por la H^+ ATPasa. Cuando el pH de la orina disminuye hasta 4,4, cesa la secreción neta de H^+.

Para comprender este principio, es importante diferenciar entre *cantidad de H^+ excretado* y el *valor del pH urinario*. Para ilustrar esa distinción, considérense los dos ejemplos siguientes: en primer lugar, imaginemos que *no* existen tampones urinarios. Los primeros H^+ segregados no encontrarían tampones urinarios, estarían libres en solución y harían que el pH cayese hasta el valor mínimo de 4,4; más adelante no se podría segregar H^+ adicional. A continuación imaginemos que los tampones urinarios son abundantes. Pueden ser segregadas grandes cantidades de H^+ y ser amortiguadas en la orina antes de que el pH descienda hasta 4,4.

Este aspecto se ilustra también en la figura 7-7. La figura 7-7A muestra el intervalo de pH del líquido tubular *(zona sombreada)* superpuesto sobre la curva de titulación del fosfato. Si se comienza en el filtrado glomerular, que tiene un pH de 7,4, están presentes tanto el HPO_4^{-2} como el $H_2PO_4^-$ y la concentración de

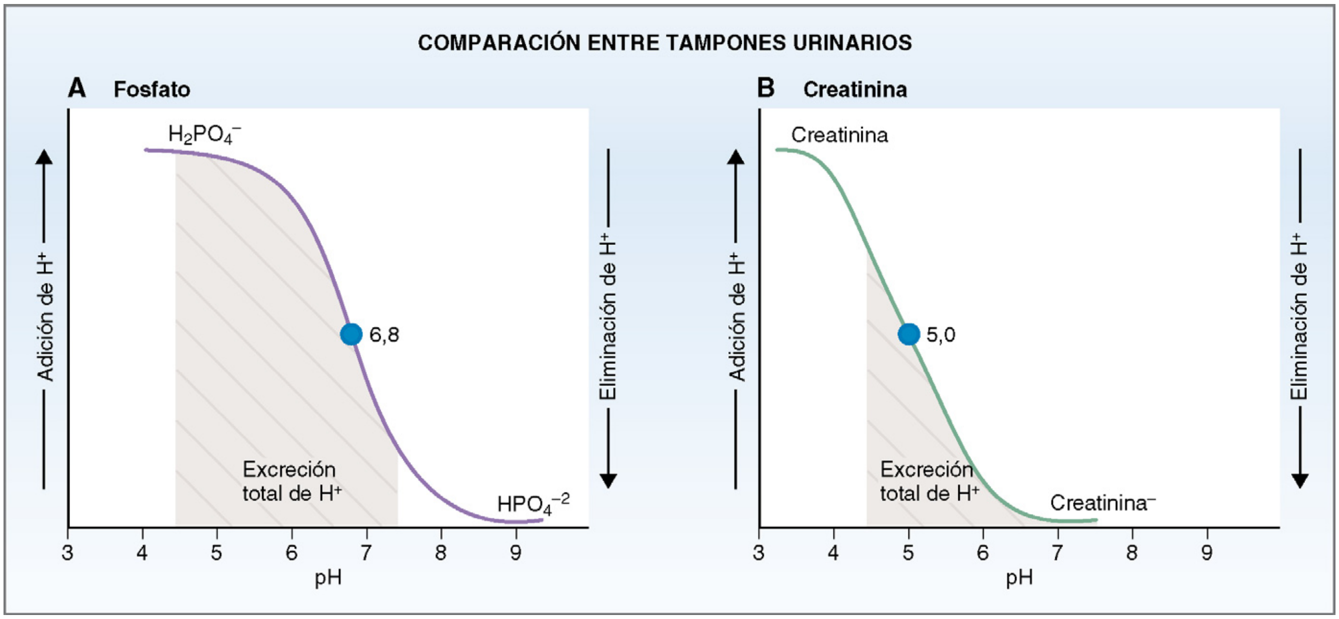


Figura 7-7 **Comparación de la eficacia del fosfato (A) con la de la creatinina (B) como tampones urinarios.** El pK del tampón fosfato es 6,8; el pK del tampón creatinina es 5,0. Las *zonas sombreadas* muestran la cantidad total de H^+ segregada en el líquido tubular entre el filtrado glomerular (pH 7,4) y la orina final (pH 4,4).

HPO_4^{-2} es considerablemente mayor que la de $H_2PO_4^-$. Conforme se segrega H^+ en el líquido tubular, se combina con la forma HPO_4^{-2} del tampón fosfato y la convierte en $H_2PO_4^-$. En la porción lineal de la curva de titulación (pH 7,8-5,8), la adición de H^+ al líquido tubular provoca una disminución sólo modesta del pH. Sin embargo, una vez que la mayoría del HPO_4^{-2}ha sido convertido en $H_2PO_4^-$, la mayor secreción de H^+ hace que el pH del líquido tubular caiga precipitadamente hasta 4,4. Al llegar a ese punto, no se puede segregar H^+ adicional. La única forma de segregar más H^+ sería proporcionar más HPO_4^{-2}. Así, la *cantidad* de H^+ excretado como ácido titulable depende de la *cantidad* de tampón urinario disponible.

pK de los tampones urinarios

El pK de los tampones urinarios también afecta a la cantidad de H^+ segregado. Robert Pitts demostró la importancia del pK al comparar la efectividad de la creatinina (con un pK de 5,0) como tampón urinario con la del fosfato (con un pK de 6,8). Pitts observó que para una determinada cantidad de tampón urinario, se excretaba más H^+ cuando el tampón era fosfato que cuando era creatinina (v. fig. 7-7).

La diferencia de la cantidad de H^+ excretado se atribuye a los diferentes pK de los dos tampones. Recuérdese que el **fosfato** es un tampón urinario *casi ideal*. El intervalo lineal de su curva de titulación se superpone casi perfectamente con el intervalo de pH del líquido tubular. En la figura 7-7A, la zona sombreada bajo la curva de titulación del fosfato representa la cantidad total de H^+ segregado cuando el pH del líquido tubular se reduce desde 7,4 en el filtrado glomerular hasta 4,4 en la orina final.

La figura 7-7B muestra la curva de titulación para la **creatinina.** También en este caso, el pH del líquido tubular oscila desde 7,4 (en el filtrado glomerular) hasta 4,4 en la orina final. El pK de la creatinina (5,0) es próximo al pH mínimo de la orina; por tanto, la cantidad total de H^+ que puede ser segregada *(zona sombreada)* antes de que el pH disminuya hasta 4,4 es *mucho menor* que la cantidad segregada cuando el tampón es el fosfato.

EXCRECIÓN DE H^+ COMO NH_4^+

Si el ácido titulable fuese el único mecanismo para la excreción de H^+, la excreción de H^+ fijo estaría limitada por la cantidad de fosfato en la orina. Recuérdese que la producción de H^+ por el catabolismo de las proteínas y los fosfolípidos es de aproximadamente 50 mEq/día. Como media, sin embargo, sólo se excretan 20 mEq/día de H^+ fijo como H^+ titulable. Los 30 mEq/día restantes son excretados por un segundo mecanismo, el NH_4^+.

Mecanismo de excreción de H^+ como NH_4^+

En la excreción de H^+ como NH_4^+ participan tres segmentos de la nefrona: el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y las células intercaladas α de los conductos colectores. En el **túbulo proximal**, el NH_4^+ es excretado por el intercambiador Na^+-H^+. En la **rama ascendente gruesa**, el NH_4^+ segregado antes por los túbulos proximales es reabsorbido y añadido al gradiente osmótico corticopapilar. En las células intercaladas α del **conducto colector**, el NH_3 y el H^+ son segregados hacia la luz, se combinan para formar NH_4^+ y son excretados.

- **Túbulo proximal.** En las células del túbulo proximal, la **glutamina** es metabolizada hasta **NH_3** y α-cetoglutarato (fig. 7-8). A su vez, el α-cetoglutarato es metabolizado hasta glucosa, que es metabolizada hasta CO_2 y H_2O y después hasta HCO_3^-. En la célula, el NH_3 es convertido en NH_4^+, que será segregado hacia el lumen por el intercambiador Na^+-H^+ (el NH_4^+ sustituye al H^+). El HCO_3^- es reabsorbido hacia la sangre por medio del cotransporte Na^+-HCO_3^-. De modo similar al mecanismo de ácido titulable, ese HCO_3^- es sintetizado de nuevo y ayuda a rellenar las reservas de HCO_3^- en el LEC. Por cada H^+ segregado se reabsorbe un nuevo HCO_3^-.

  El destino del NH_4^+, una vez en el lumen del túbulo proximal, es complicado. Parte del NH_4^+ se excreta ***directamente*** en la orina. El resto sigue una ruta tortuosa y es excretado ***indirectamente:*** primero es reabsorbido por la rama ascendente gruesa, después se deposita en el líquido intersticial medular y a continuación se segrega desde el líquido intersticial medular en los conductos colectores para su excreción final.
- **Rama ascendente gruesa.** Como se explicó antes (aunque no se muestra en la fig. 7-8), la parte del NH_4^+ segregada en el túbulo proximal y suministrada al asa de Henle es reabsorbida por la rama ascendente gruesa. A nivel celular, el NH_4^+ se reabsorbe mediante sustitución del K^+ en el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. Como resultado de esa sustitución, el NH_4^+ participa en la **multiplicación a contracorriente** (en gran parte como el NaCl) y se concentra en el líquido intersticial de la médula interna y la papila del riñón.

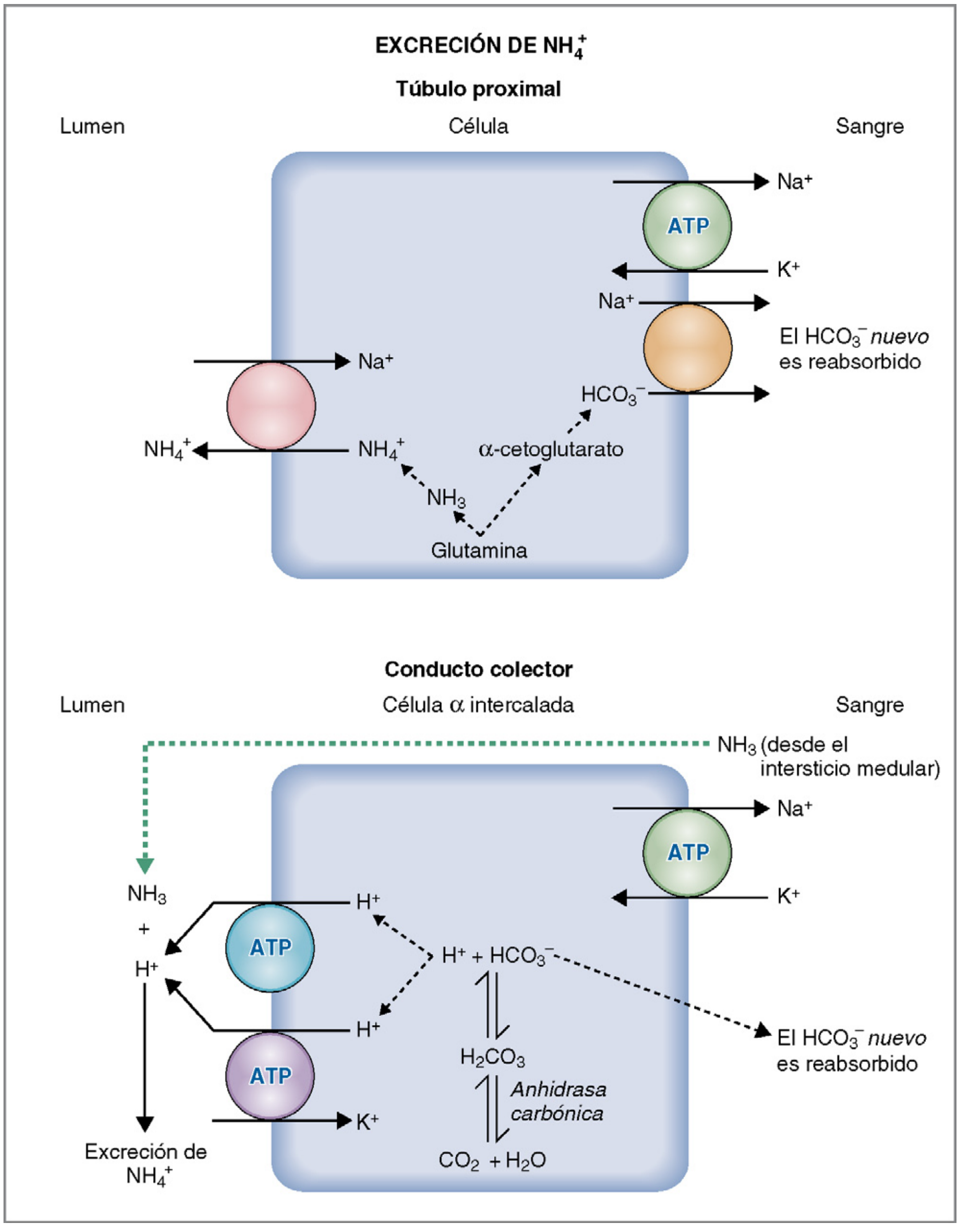

EXCRECIÓN DE NH_4^+
Túbulo proximal
Lumen
Célula
Sangre
Na^+
ATP
K^+
Na^+
El HCO_3^- *nuevo* es reabsorbido
Na^+
HCO_3^-
NH_4^+
NH_4^+
α-cetoglutarato
NH_3
Glutamina
Conducto colector
Lumen
Célula α intercalada
Sangre
NH_3 (desde el intersticio medular)
Na^+
ATP
K^+
NH_3
+
H^+
H^+
ATP
$H^+ + HCO_3^-$
H^+
ATP
El HCO_3^- *nuevo* es reabsorbido
H_2CO_3
Anhidrasa carbónica
K^+
$CO_2 + H_2O$
Excreción de NH_4^+

Figura 7-8 Mecanismo de excreción de H^+ como NH_4^+. En el túbulo proximal se produce NH_3 a partir de la glutamina en las células renales, y el intercambiador Na^+-H^+ segrega NH_4^+. El NH_3 se difunde en los túbulos colectores desde el intersticio medular hacia la luz, se combina con el H^+ segregado en la luz y es excretado como NH_4^+. ATP, trifosfato de adenosina.

- **Conducto colector.** Como se describió para el mecanismo de ácido titulable, la membrana luminal de las células intercaladas α del conducto colector contiene dos transportadores que segregan H^+ en el líquido tubular (v. fig. 7-8): H^+ ATPasa y H^+-K^+ ATPasa. La **H^+ ATPasa** es estimulada por la **aldosterona.**

  Conforme se segrega H^+ en el líquido tubular, el **NH_3 difunde** desde la alta concentración en el líquido intersticial medular hacia la luz del conducto colector, donde se combina con el H^+ segregado para formar NH_4^+. La pregunta que se plantea es *¿Por qué sólo la forma NH_3 del tampón NH_3/NH_4^+ difunde desde el intersticio medular?* La respuesta es que si bien tanto el NH_4^+ como el NH_3 están presentes en el líquido intersticial medular, sólo la forma NH_3 es liposoluble y puede difundir a través de las células del conducto colector en el líquido tubular. Una vez en el líquido tubular, el NH_3 se combina con el H^+ segregado para formar NH_4^+. El NH_4^+ no es liposoluble y por tanto queda atrapado en el líquido tubular y es excretado. El proceso global se conoce como **atrapamiento por difusión** debido a que la forma liposoluble del tampón (NH_3) *difunde* y la forma hidrosoluble (NH_4^+) es *atrapada* y excretada.

  Obsérvese que el origen de los H^+ segregados por las células α intercaladas es el CO_2 y el H_2O. Por cada H^+ producido en las células y segregado, **se sintetiza y reabsorbe un HCO_3^- *nuevo***. Como con el mecanismo del ácido titulable, ese HCO_3^- nuevo ayuda a reponer las reservas de HCO_3^-.

Efecto del pH urinario sobre la excreción de NH_4^+

Al disminuir el pH urinario, aumenta la excreción de H^+ como NH_4^+. El efecto del pH urinario sobre la excreción de NH_4^+ es ventajoso: en la acidosis, cuando el pH de la orina tiende a ser bajo, existen grandes cantidades de H^+ para excretar. El mecanismo subyacente al efecto del pH urinario se basa en el atrapamiento por difusión de NH_3/NH_4^+. Conforme disminuye el pH de la orina, más tampón urinario existe en forma de NH_4^+ y menos en forma de NH_3. Cuanto más baja es la concentración luminal de NH_3, mayor es el gradiente para la difusión de NH_3 desde el líquido intersticial medular hacia el líquido tubular. Así, cuanto más bajo es el pH del líquido tubular, mayores son la cantidad de difusión de NH_3 y la cantidad de H^+ excretada como NH_4^+.

Efecto de la acidosis sobre la síntesis de NH_3

La tasa de síntesis de NH_3 cambia según la cantidad de H^+ que debe ser excretada. En la **acidosis crónica** hay un **aumento adaptativo de la síntesis de NH_3** en las células del túbulo proximal. El mecanismo conlleva la disminución del pH intracelular, que induce la síntesis de enzimas participantes en el metabolismo de la glutamina. Cuando la síntesis de NH_3 aumenta de esa forma, se excreta más H^+ como NH_4^+ y se reabsorbe más HCO_3^- nuevo. Por ejemplo, en la cetoacidosis diabética aumenta la producción de ácido fijo. La capacidad de los riñones para excretar esa carga adicional de ácido fijo es atribuible en gran parte a un aumento adaptativo de la síntesis de NH_3.

Efecto de la concentración plasmática de K^+ sobre la síntesis de NH_3

La concentración plasmática de K^+ también altera la síntesis de NH_3. La **hiperpotasemia** inhibe la síntesis de NH_3 y reduce la capacidad para excretar H^+ como NH_4^+, con lo que provoca acidosis tubular renal (ATR) tipo 4. La **hipopotasemia** estimula la síntesis de NH_3 y aumenta la capacidad para excretar H^+ como NH_4^+. Esos efectos probablemente están mediados por el intercambio de H^+ y K^+ a través de las membranas celulares renales, lo que a su vez altera el pH intracelular. En la hiperpotasemia, el K^+ entra en las células renales y el H^+ sale. El aumento resultante del pH intracelular inhibe la síntesis de NH_3 a partir de la glutamina. En la hipopotasemia el K^+ sale de las células renales y el H^+ entra. La disminución resultante del pH intracelular estimula la síntesis de NH_3 a partir de la glutamina.

COMPARACIÓN ENTRE ÁCIDO TITULABLE Y EXCRECIÓN DE NH_4^+

El H^+ es excretado cada día como ácido titulable y NH_4^+, de forma que normalmente todo el H^+ fijo producido por el catabolismo de las proteínas y los fosfolípidos es eliminado del organismo (y todo el HCO_3^- usado para neutralizar ese H^+ fijo es sustituido). La tabla 7-1 resume y compara las tasas de excreción de H^+ como ácido titulable y NH_4^+ en personas sanas y en otras con diferentes tipos de acidosis metabólica (es decir, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal crónica).

- En las personas **sanas** que siguen una dieta relativamente rica en proteínas se producen unos 50 mEq de H^+ fijo. Los riñones excretan *todo* (100%) el ácido fijo producido: el 40% como ácido titulable (20 mEq/día) y el 60% como NH_4^+ (30 mEq/día).

Tabla 7-1 Comparación de la excreción de H^+ como ácido titulable y NH_4^+

Estado	Producción total de H^+ fijo (mEq/día)	Excreción de H^+ como ácido titulable (mEq/día)	Excreción de H^+ como NH_4^+ (mEq/día)
Normal	50	20	30
Cetoacidosis diabética	500	100	400
Insuficiencia renal crónica	50	10	5

- En las personas con **cetoacidosis diabética,** la producción de ácido fijo puede aumentar 10 veces, hasta 500 mEq/día. Para excretar esa carga ácida adicional, aumenta la excreción tanto de ácido titulable como de NH_4^+. La excreción de NH_4^+ aumenta porque la acidosis induce las enzimas participantes en el metabolismo de la glutamina, con lo que aumenta la síntesis de NH_3. Cuando las células renales producen más NH_3, se excreta más H^+ como NH_4^+.

  La causa del aumento de la excreción de ácido titulable está menos clara. En la cetoacidosis diabética se produce un exceso de ácido β-OH butírico y ácido acetoacético, lo que provoca acidosis metabólica. Las sales de esos cetoácidos (es decir, butirato y acetoacetato) se filtran y actúan como tampones urinarios de modo similar al fosfato, aumentando la cantidad total de H^+ excretado como ácido titulable.

- La **insuficiencia renal crónica** es otra causa de acidosis metabólica. Un paciente con insuficiencia renal crónica que mantenga una dieta relativamente rica en proteínas producirá 50 mEq diarios de ácido fijo. En esa enfermedad existe una pérdida progresiva de nefronas, y los mecanismos renales para excreción de ácido fijo están gravemente afectados por dos razones: (1) la excreción de ácido titulable está reducida debido al descenso de la filtración glomerular que reduce la carga filtrada de fosfato y por tanto la cantidad de fosfato que puede servir como tampón urinario. (2) La excreción de NH_4^+ está reducida por alteración de la síntesis de NH_3 en las nefronas enfermas.

  Obsérvese que la excreción total de ácido fijo en la insuficiencia renal crónica es de sólo 15 mEq/día (10 mEq como ácido titulable más 5 mEq como NH_4^+), mucho menor que la cantidad de ácido fijo producida por el catabolismo de las proteínas (50 mEq/día). De hecho, la *causa* de la acidosis metabólica en la insuficiencia renal crónica es la incapacidad de los riñones para excretar todo el ácido fijo producido diariamente. Como es natural, a las personas con insuficiencia renal crónica se les indica una dieta baja en proteínas para reducir la producción diaria de ácido fijo.

Trastornos del equilibrio ácido-base

Los trastornos del equilibrio ácido-base son una de las alteraciones más comunes en medicina clínica. Se caracterizan por una concentración anormal de H^+ en sangre, reflejada por un pH alterado. La **acidemia** es un aumento de la concentración de H^+ en sangre (disminución del pH) y está causada por un proceso fisiopatológico llamado acidosis. Por otra parte, la **alcalemia** es una disminución de la concentración de H^+ en sangre (aumento del pH) y está causada por un proceso fisiopatológico llamado alcalosis.

Las alteraciones del pH sanguíneo pueden estar causadas por un trastorno *primario* de la concentración de HCO_3^- o por un trastorno *primario* de la P_{CO_2}. Dichas alteraciones se comprenden mejor si se considera la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el tampón HCO_3^-/CO_2. En la ecuación, el pH de la sangre está determinado por la relación entre las concentraciones de HCO_3^- y de CO_2. Así, los cambios de la concentración de HCO_3^- o de la P_{CO_2} producirán un cambio del pH.

Los trastornos del equilibrio ácido-base se describen como *metabólicos* o *respiratorios,* según si la alteración primaria se encuentra en el HCO_3^- o en el CO_2. Hay cuatro **trastornos simples del equilibrio ácido-base**, donde *simple* significa que sólo está presente un trastorno del equilibrio ácido-base. Cuando hay más de uno de esos trastornos, la patología se conoce como trastorno *mixto* del equilibrio ácido-base.

Las alteraciones metabólicas del equilibrio ácido-base son trastornos primarios relacionados con el HCO_3^-. La **acidosis metabólica** está causada por una disminución de la concentración de HCO_3^-, que según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, conduce a la disminución del pH. Ese trastorno está causado por el aumento de H^+ fijo en el organismo (a través de la sobreproducción, la ingestión o la reducción de la excreción de H^+ fijo) o la pérdida de HCO_3^-. La **alcalosis metabólica** está producida por el aumento de la concentración de HCO_3^-, que según la ecuación de Henderson-Hasselbalch conduce a un aumento del pH. El trastorno está causado por la pérdida de H^+ fijo desde el cuerpo o ganancia de HCO_3^-.

Las alteraciones respiratorias del equilibrio ácido-base son desórdenes primarios del CO_2 (es decir, trastornos de la respiración). La **acidosis respiratoria** está causada por hipoventilación, que conduce a la retención de CO_2, al aumento de la P_{CO_2} y a la disminución del pH. La **alcalosis respiratoria** está causada por hiperventilación, que provoca una pérdida de CO_2, una disminución de la P_{CO_2} y el aumento del pH.

Cuando hay un trastorno del equilibrio ácido-base se utilizan varios mecanismos en un intento de mantener el pH de la sangre en el intervalo normal. La primera línea de defensa es el tamponamiento en el LEC y el LIC. Además del tamponamiento, dos tipos de respuestas compensatorias intentan normalizar el pH: la **compensación respiratoria** y la **compensación renal**. Hay una regla general útil: si el trastorno ácido-base es metabólico (es decir, alteración del HCO_3^-), la respuesta es respiratoria para ajustar la P_{CO_2}; si el trastorno ácido-base es respiratorio (es decir, alteración del CO_2), la respuesta compensatoria es renal (o metabólica) para ajustar la concentración de HCO_3^-. Otra regla útil es la siguiente: la respuesta compensatoria tiene siempre la misma dirección que el trastorno original. Por ejemplo, en la acidosis metabólica, el trastorno primario es una *disminución* en la concentración sanguínea de HCO_3^-. La compensación respiratoria es de hiperventilación, que *reduce* la P_{CO_2}. El trastorno primario en la acidosis respiratoria es el *aumento* de la P_{CO_2}. La compensación renal *aumenta* la concentración de HCO_3^-.

Tabla 7-2 Resumen de los trastornos ácido-base

Trastorno	$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$			Compensación respiratoria	Compensación o corrección renal
Acidosis metabólica	↓	↑	**↓**	Hiperventilación	↑ reabsorción HCO_3^- (corrección)
Alcalosis metabólica	↑	↓	**↑**	Hipoventilación	↑ excreción HCO_3^- (corrección)
Acidosis respiratoria	**↑**	↑	↑	Ninguna	↑ reabsorción HCO_3^- (compensación)
Alcalosis respiratoria	**↓**	↓	↓	Ninguna	↓ reabsorción HCO_3^- (compensación)

Las flechas en negrita indican trastorno inicial.

Para cada trastorno ácido-base que se presenta, se tratan con detalle las respuestas de amortiguación y compensadoras. La tabla 7-2 presenta un resumen de los cuatro trastornos simples del equilibrio ácido-base y las respuestas compensadoras esperadas en cada uno.

HIATO ANIÓNICO DEL PLASMA

Una medición útil en el diagnóstico de los trastornos del equilibrio ácido-base es el **hiato aniónico del plasma** (o simplemente hiato aniónico). El hiato aniónico se basa en el principio de la electroneutralidad: las concentraciones de aniones y cationes deben ser iguales en cualquier compartimento líquido corporal, como el plasma. En el análisis habitual del plasma se miden algunos cationes y aniones, mientras que otros se obvian. El catión que se suele medir es el Na^+; los aniones que se suelen medir son el HCO_3^- y el Cl^-. Cuando la concentración de Na^+ (en mEq/l) se compara con la suma de las concentraciones de HCO_3^- y Cl^- (en mEq/l), existe un hiato aniónico; es decir, la concentración de Na^+ es mayor que la suma de las concentraciones de HCO_3^- y Cl^- (fig. 7-9). Puesto que la electroneutralidad no se viola nunca, el plasma debe contener **aniones no medidos** que cubran esa diferencia o «hiato». Entre los aniones no medidos del plasma están las proteínas, el fosfato, el citrato y el sulfato.

El hiato aniónico del plasma se calcula del modo siguiente:

$$\text{Hiato aniónico plasmático} = [Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$$

donde

$$\text{Hiato aniónico plasmático} = \text{Aniones no medidos (mEq/l)}$$

$$[Na+] = \text{Cationes medidos (mEq/l)}$$

$$[HCO_3^-] \text{ y } [Cl^-] = \text{Aniones medidos (mEq/l)}$$

El intervalo de valores normales para el hiato aniónico plasmático es de **8 a 16 mEq/l**. El valor normal del hiato aniónico se puede obtener mediante sustitución de los valores normales de la concentración plasmática de Na^+, la concentración de HCO_3^- y la concentración de Cl^- en la ecuación. Así, si la concentración de Na^+ es de 140 mEq/l, la concentración de HCO_3^-, de 24 mEq/l, y la concentración de Cl^-, de 105 mEq/l, el hiato aniónico plasmático será de 11 mEq/l.

El hiato aniónico plasmático es útil sobre todo para el diagnóstico diferencial de la **acidosis metabólica**. Ésta se asocia por definición a una disminución de la concentración plasmática de HCO_3^-. Si asumimos que la concentración de Na^+ no cambia, con el fin de conservar la electroneutralidad del compartimento plasmático debe aumentar la concentración de un anión para sustituir el HCO_3^- «perdido». Ese anión puede ser uno de los aniones no medidos o el Cl^-. Si el HCO_3^- es sustituido por aniones no medidos, aumentará el hiato aniónico calculado. Si el HCO_3^- es sustituido por Cl^-, el hiato aniónico calculado será normal.

Aumento del hiato aniónico

En varias formas de acidosis metabólica se acumula algún anión orgánico (p. ej., cetoácido, lactato, formato o salicilato). En esos casos, la disminución de la concentración de HCO_3^- es compensada por un aumento en la concentración de anión orgánico no medido. Así, hay un aumento del hiato aniónico y ese tipo de acidosis metabólica se denomina *acidosis metabólica con aumento del*

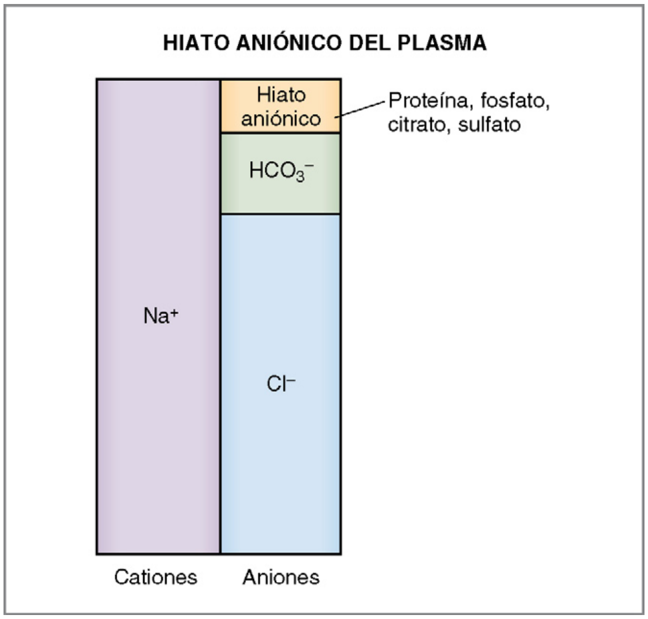

HIATO ANIÓNICO DEL PLASMA
Hiato aniónico
Proteína, fosfato, citrato, sulfato
HCO3−
Na+
Cl−
Cationes
Aniones

Figura 7-9 Hiato aniónico del plasma.

hiato aniónico. Algunos ejemplos de acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico son la cetoacidosis diabética, la acidosis láctica, la intoxicación por salicilatos, la intoxicación por metanol, la intoxicación por etileno glicol y la insuficiencia renal crónica.

En ciertas causas de acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico (p. ej., intoxicación por metanol y por etilenglicol), existe también un **hiato osmolar,** que es la diferencia entre la osmolaridad plasmática *medida* y la *estimada*. Como se indicó en el capítulo 6, la osmolaridad plasmática se estima por la suma de los solutos principales del plasma; es decir, Na^+ [y sus aniones acompañantes Cl^- y HCO_3^-], glucosa y urea. Así, la osmolaridad plasmática estimada = 2 × Na^+ + glucosa/18 + BUN/2,8). En condiciones normales existe poca diferencia entre la osmolaridad plasmática medida y estimada, puesto que el método de estimación tiene en cuenta casi todos los solutos presentes en condiciones normales. Sin embargo, en el caso de la intoxicación por metanol o por etilenglicol, puesto que esas sustancias tienen un peso molecular bajo, existe adición significativa de moles de solutos al plasma, lo que aumenta la osmolaridad plasmática medida. Puesto que la osmolaridad plasmática estimada no tiene en cuenta esos solutos inusuales, hay un hiato osmolar. En teoría, otras sustancias causantes de acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico (p. ej., cetoácidos, ácido láctico, ácido salicílico) pueden producir un hiato osmolar. Sin embargo, debido a sus pesos moleculares relativamente altos, las concentraciones tóxicas contribuyen poco a la osmolaridad total del plasma.

Hiato aniónico normal

En unas pocas formas de acidosis metabólica (p. ej., diarrea, acidosis tubular renal), no se acumula anión orgánico. En estos casos, la disminución de la concentración de HCO_3^- es compensada por el aumento en la concentración de Cl^-, que es un anión medido. Puesto que un anión medido (HCO_3^-) es sustituido por otro anión medido (Cl^-), no existe cambio del hiato aniónico. Este tipo de acidosis metabólica se denomina *acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico*. En algunos casos se puede encontrar el término «sin hiato aniónico», pero ése es un nombre erróneo. En estos casos sigue existiendo un hiato aniónico, pero es normal en lugar de estar aumentado.

MAPA ÁCIDO-BASE

Cada uno de los cuatro trastornos ácido-base simples se asocia a una serie de valores del pH, la Pco_2 y la concentración de HCO_3^-. Esos valores se pueden superponer como zonas sombreadas en el mapa ácido-base, como se muestra en la figura 7-10. Ese mapa proporciona un método útil para evaluar el estado ácido-base del paciente.

- **Trastornos metabólicos.** Cada uno de los trastornos metabólicos simples tiene *una* gama de valores esperados, puesto que la compensación respiratoria de la acidosis o la alcalosis metabólica ocurre inmediatamente.
- **Trastornos respiratorios.** Cada uno de los trastornos respiratorios simples tiene *dos* gamas de valores esperados, una para el trastorno agudo y otra para el trastorno crónico. El trastorno **agudo** está presente antes de ocurrir la compensación renal y, por tanto, los valores del pH sanguíneo tienden a ser más anormales. El trastorno **crónico** está presente una vez que ha ocurrido la compensación renal, que tarda varios días. Debido a los procesos compensadores, los valores del pH sanguíneo tienden a ser más normales en la fase crónica.

El mapa ácido-base se emplea del modo siguiente: si los valores de un paciente entran *dentro de un zona sombreada,* se puede concluir que sólo hay un trastorno ácido-base. Si los valores de un paciente se sitúan *fuera de las zonas sombreadas* (p. ej., entre dos zonas), se puede concluir que existe más de un trastorno (es decir, trastorno mixto). A continuación se describe cada trastorno ácido-base simple; consúltense la tabla 7-2 y el mapa ácido-base mostrado en la figura 7-10.

REGLAS PARA LAS RESPUESTAS COMPENSADORAS

El mapa ácido-base es útil desde un punto de vista gráfico, pero no es práctico para utilizarlo en el trato diario de los pacientes. Por tanto, se han desarrollado «reglas generales» o «reglas renales» para determinar si el pH, la Pco_2 y la concentración de HCO_3^- indican un trastorno ácido-base simple. Esas reglas se enumeran en la tabla 7-3. Para cada **trastorno metabólico**, las reglas predicen el cambio compensador esperado en la Pco_2 (es decir, la compensación respiratoria) para un determinado cambio de la concentración de HCO_3^-. Para cada **trastorno respiratorio**, las reglas predicen el cambio compensador esperado de la concentración de HCO_3^- (es decir, la compensación renal) para un determinado cambio de la Pco_2. Al igual que con el mapa ácido-base, para cada trastorno respiratorio hay dos conjuntos de predicciones: una para la fase *aguda* y otra para la fase *crónica*.

Si los valores sanguíneos de un paciente son iguales que los valores predichos, hay un solo trastorno ácido-base. Si los valores de un paciente son distintos a los valores predichos, existe un trastorno ácido-base mixto.

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica está causada por una **disminución de la concentración de HCO_3^-** en la sangre. La acidosis metabólica se puede deber a un aumento de la producción de ácidos fijos como los cetoácidos o el ácido láctico; la ingestión de ácidos fijos como el ácido salicílico; la incapacidad de los riñones para excretar los ácidos fijos producidos por el metabolismo normal, o la pérdida de HCO_3^- a través de los riñones o del tracto gastrointestinal

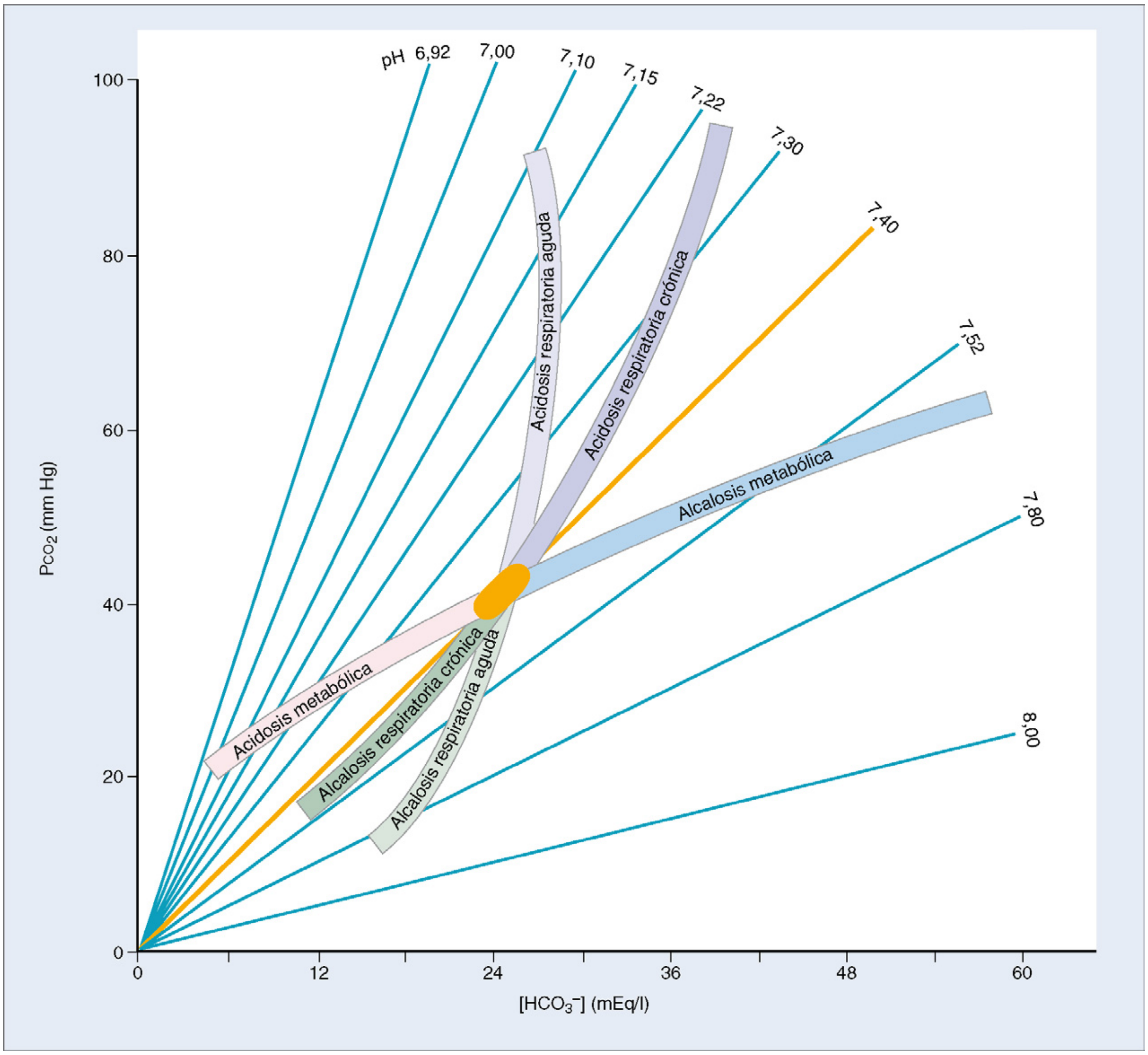


Figura 7-10 Valores para los trastornos ácido-base simples superpuestos en el mapa ácido-base. Las *zonas sombreadas* muestran el intervalo de valores encontrados usualmente en cada uno de los trastornos ácido-base simples. Existen dos *zonas sombreadas* para cada trastorno respiratorio: una para la fase aguda y otra para la fase crónica.

Tabla 7-3 Reglas para predecir las respuestas compensadoras en los trastornos ácido-base simples

Trastorno ácido-base	Trastorno primario	Compensación	Respuesta compensadora teórica
Acidosis metabólica	↓ $[HCO_3^-]$	↓ Pco_2	Disminución 1 mEq/l HCO_3^- → disminución 1,3 mmHg Pco_2
Alcalosis metabólica	↑ $[HCO_3^-]$	↑ Pco_2	Aumento 1 mEq/l HCO_3^- → aumento 0,7 mmHg Pco_2
Acidosis respiratoria			
Aguda	↑ Pco_2	↑ $[HCO_3^-]$	Aumento 1 mmHg Pco_2 → aumento 0,1 mEq/l HCO_3^-
Crónica	↑ Pco_2	↑ $[HCO_3^-]$	Aumento 1 mmHg Pco_2 → aumento 0,4 mEq/l HCO_3^-
Alcalosis respiratoria			
Aguda	↓ Pco_2	↓ $[HCO_3^-]$	Disminución 1 mmHg Pco_2 → disminución 0,2 mEq/l HCO_3^-
Crónica	↓ Pco_2	↓ $[HCO_3^-]$	Disminución 1 mmHg Pco_2 → disminución 0,4 mEq/l HCO_3^-

PROBLEMA. Una mujer con vómitos desde hace 3 días ingresa en urgencias, donde se obtienen los siguientes valores sanguíneos: pH, 7,5; Pco_2, 48 mmHg y HCO_3^-, 37 mEq/l. *¿Qué trastorno ácido-base sufre la paciente? ¿Tiene un trastorno ácido-base simple o mixto?*

SOLUCIÓN. La paciente tiene un pH sanguíneo elevado (alcalino), con aumento de la Pco_2 y la concentración de HCO_3^-. Todos esos valores indican una alcalosis metabólica. Ésta se inicia por un aumento de la concentración de HCO_3^-, que conduce a elevación del pH, que actúa a través de los quimiorreceptores y provoca hipoventilación. La hipoventilación conduce a retención de CO_2 y aumento de la Pco_2, que es la compensación respiratoria para la alcalosis metabólica.

La pregunta de si la mujer tiene alcalosis metabólica simple o un trastorno ácido-base mixto se puede responder aplicando las reglas renales (v. tabla 7-3). Para la alcalosis metabólica, las reglas renales predicen el aumento esperado de la Pco_2 para un aumento dado de la concentración de HCO_3^-. Si la Pco_2 real es la misma que la Pco_2 predicha, se trata de una alcalosis metabólica simple. Si la Pco_2 real difiere de la Pco_2 predicha, entonces estamos ante una alcalosis metabólica combinada con otro trastorno ácido-base (es decir, trastorno mixto). En este ejemplo, las reglas renales se aplican del modo siguiente:

$$\begin{aligned}
&\text{Aumento en el } HCO_3^- \\
&\qquad (\text{cifra normal}) = 37\ \text{mEq/l} - 24\ \text{mEq/l} \\
&\qquad = 13\ \text{mEq/l} \\
&\text{Aumento predicho en la } Pco_2 \\
&\qquad (\text{cifra normal}) = 0{,}7\ \text{mmHg/mEq/l} \times 13\ \text{mEq/l} \\
&\qquad = 9{,}1\ \text{mmHg} \\
&\text{Valor predicho } Pco_2 = 40\ \text{mmHg} + 9{,}1\ \text{mmHg} \\
&\qquad = 49{,}1\ \text{mmHg}
\end{aligned}$$

Para interpretar este cálculo, en la alcalosis metabólica simple con una concentración de HCO_3^- de 37 mEq/l se espera que la hipoventilación compensadora eleve la Pco_2 hasta 49,1 mmHg. La Pco_2 real de la paciente (48 mmHg) es prácticamente idéntica. Así, la paciente del caso anterior tiene el grado esperado de compensación respiratoria para la alcalosis metabólica simple, y no existe otro trastorno ácido-base.

(tabla 7-4 y cuadro 7-1). El perfil de sangre arterial en la acidosis metabólica es:

$$pH\downarrow$$

$$[HCO_3^-]\downarrow$$

$$Pco_2\downarrow$$

En la generación de acidosis metabólica tiene lugar la siguiente secuencia de fenómenos para producir ese perfil sanguíneo. Aunque la acidosis metabólica puede estar causada por una pérdida neta de HCO_3^-, como en la diarrea y en la acidosis tubular renal tipo 2, la mayoría de las veces se debe a un exceso de ácido fijo en el cuerpo.

1. **Aumento de H^+ fijo.** El exceso de H^+ fijo se acumula en el organismo a través del aumento de la producción, la ingestión de ácido fijo o la disminución de la excreción de ácido fijo.
2. **Neutralización.** El exceso de H^+ fijo es neutralizado tanto en el LEC como en el LIC. En el LEC, el H^+ se neutraliza de forma primaria por el HCO_3^-, lo que produce una **disminución de la concentración de HCO_3^-**. La disminución de la concentración de HCO_3^- provoca un **descenso del pH,** según la ecuación de Henderson-Hasselbalch (pH = pK + log HCO_3^-/CO_2). En el LIC, el exceso de H^+ fijo es neutralizado por fosfatos orgánicos y proteínas. Para utilizar esos tampones intracelulares, el H^+ debe entrar primero en las células. El H^+ puede entrar en las células con un anión orgánico (como cetoanión, lactato o formato) o en intercambio por K^+. Cuando el H^+ es intercambiado por K^+, se produce **hiperpotasemia**.
3. **Compensación respiratoria.** La disminución del pH arterial estimula los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos, que responden induciendo **hiperventilación**. Ésta produce a su vez **disminución de la Pco_2**, que es la compensación respiratoria para la acidosis metabólica. Para comprender la causa de esa respuesta compensadora, examínese la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

   $$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{Pco_2}\ \begin{matrix}(\downarrow = \textit{Trastorno primario})\\(\downarrow = \textit{Compensación respiratoria})\end{matrix}$$

   El trastorno primario es la disminución de la concentración de HCO_3^-, que por sí misma puede conducir a un acusado descenso del pH. La compensación respiratoria en forma de hiperventilación reduce la Pco_2, lo que tiende a normalizar la relación HCO_3^-/CO_2 y el pH.
4. **Corrección renal.** La neutralización y la compensación respiratoria ocurren con rapidez. Sin embargo, la *corrección* última de la acidosis metabólica tiene lugar en los riñones y tarda varios días. El exceso de H^+ fijo será excretado como ácido titulable y NH_4^+. Al mismo tiempo se sintetizará HCO_3^- nuevo, que será reabsorbido por los riñones para sustituir el HCO_3^- consumido antes en la neutralización. De esa forma, se normalizará la concentración sanguínea de HCO_3^-.

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica está causada por el **aumento de la concentración de HCO_3^-** en la sangre. Es el resultado de la pérdida de H^+ fijo a través del tracto gastrointestinal, la pérdida de H^+ fijo a través del riñón (p. ej., hiperaldosteronismo), la administración de soluciones con HCO_3^- o la disminución del volumen de LEC (p. ej., administración

Tabla 7-4 Causas de acidosis metabólica

Causa	Ejemplos	Comentarios
Producción excesiva o ingestión de H^+ fijo	Cetoacidosis diabética	Acumulación de ácido β-hidroxibutírico y ácido acetoacético ↑ Hiato aniónico
	Acidosis láctica	Acumulación de ácido láctico durante la hipoxia ↑ Hiato aniónico
	Intoxicación por salicilato	También causa alcalosis respiratoria ↑ Hiato aniónico
	Intoxicación por metanol/formaldehído	Convertido en ácido fórmico ↑ Hiato aniónico ↑ Hiato osmolar
	Intoxicación por etilenglicol	Convertidos en ácidos glucólico y oxálico ↑ Hiato aniónico ↑ Hiato osmolar
Pérdida de HCO_3^-	Diarrea	Pérdida gastrointestinal de HCO_3^- Hiato aniónico normal Hipercloremia
	Acidosis tubular renal tipo 2 (ATR tipo 2)	Pérdida renal de HCO_3^- (falta de reabsorción de HCO_3^- filtrado) Hiato aniónico normal Hipercloremia
Imposibilidad de excretar H^+ fijo	Insuficiencia renal crónica	↓ Excreción de H^+ como NH_4^+ ↑ Hiato aniónico
	Acidosis tubular renal tipo 1 (ATR tipo 1)	↓ Excreción de H^+ como ácido titulable y NH_4^+ ↓ Capacidad para acidificar la orina Hiato aniónico normal
	Acidosis tubular renal tipo 4 (ATR tipo 4)	Hipoaldosteronismo ↓ Excreción de NH_4^+ La hiperpotasemia inhibe la síntesis de NH_3 Hiato aniónico normal

CUADRO 7-1 Fisiología clínica: cetoacidosis diabética

DESCRIPCIÓN DEL CASO. La paciente es una mujer de 56 años diagnosticada de diabetes mellitus hace 15 años, controlada con monitorización dietética cuidadosa e inyecciones subcutáneas de insulina 2 veces al día. Una enfermedad vírica reciente condujo a pérdida de apetito, fiebre y vómitos. Apareció disnea y la paciente fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos del hospital.

La exploración física revela aspecto de enfermedad aguda. Sequedad de las membranas mucosas y disminución de la turgencia cutánea. Respiración profunda y rápida. La muestra de orina contiene glucosa y cetonas.

Las pruebas de laboratorio en sangre proporcionan la información siguiente:

Sangre arterial	**Plasma venoso**
pH, 7,07	$[Na^+]$, 132 mEq/l
Pco_2, 18 mmHg	$[Cl^-]$, 94 mEq/l
$[HCO_3^-]$, 5 mEq/l	$[K^+]$, 5,9 mEq/l
	[Glucosa], 650 mg/dl

La paciente recibe una inyección de insulina y una infusión intravenosa de solución salina isotónica. Los valores sanguíneos y la respiración se normalizaron en las 12 h siguientes al comienzo del tratamiento.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La diabetes mellitus de la paciente estaba bien controlada hasta que una enfermedad vírica aguda precipitó un episodio de cetoacidosis diabética. La concentración elevada de glucosa sanguínea hasta 650 mg/dl (normal, 80 mg/dl) y la presencia de glucosa en la orina demuestran que la diabetes mellitus no estaba controlada. La glucosa se estaba excretando con la orina porque la concentración sanguínea de glucosa era tan alta que la carga filtrada superaba la capacidad de reabsorción del túbulo renal.

Los valores de sangre arterial de la paciente al ingresar eran indicativos de acidosis metabólica: disminución del pH, de la $[HCO_3^-]$ y de la Pco_2. La acidosis metabólica en la diabetes mellitus tipo I no controlada se debe a

(Continúa)

CUADRO 7-1 Fisiología clínica: cetoacidosis diabética *(cont.)*

producción excesiva de ácidos fijos β-hidroxibutírico y acetoacético. La ausencia de insulina eleva la lipólisis (aumento del catabolismo graso); los ácidos grasos producidos por la lipólisis son convertidos en los cetoácidos β-hidroxibutírico y acetoacético. (La presencia de cetonas en la orina apoya el diagnóstico de cetoacidosis.) El exceso de ácidos fijos es neutralizado por el HCO_3^- extracelular, lo que disminuye la $[HCO_3^-]$ y el pH de la sangre. La disminución de la P_{CO_2} es resultado de la hiperventilación (respiración rápida y profunda), una compensación respiratoria para la acidosis metabólica conocida como respiración de Kussmaul.

¿Sufre la paciente acidosis metabólica ***simple*** *(un trastorno ácido-base) o un trastorno ácido-base* ***mixto****?* Con el fin de responder esta pregunta, se usan las reglas generales para calcular el cambio teórico de la P_{CO_2} (compensación respiratoria) según el cambio medido de la $[HCO_3^-]$ (v. tabla 7-3 para ese cálculo). En caso de acidosis metabólica simple, las reglas afirman que una disminución de la $[HCO_3^-]$ de 1 mEq/l producirá un descenso de la P_{CO_2} de 1,3 mmHg. La paciente tenía una $[HCO_3^-]$ de 5 mEq/l, 19 mEq/l inferior al valor normal de 24 mEq/l; así, el cambio teórico de la P_{CO_2} para esa variación de la $[HCO_3^-]$ sería de 25 mmHg (19 × 1,3). El cambio teórico de la P_{CO_2} se compara ahora con el cambio real. La paciente tenía una P_{CO_2} de 18 mmHg, 22 mmHg inferior al valor normal de 40 mmHg. El cambio teórico de la P_{CO_2} (25 mmHg) y el cambio real (22 mmHg) son similares, lo que sugiere presencia de sólo un trastorno ácido-base, acidosis metabólica.

El hiato aniónico plasmático proporciona información útil para el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica. El hiato aniónico de la paciente se calcula del modo siguiente:

$$\begin{aligned}\text{Hiato aniónico} &= [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])\\ &= 132 - (94 + 5)\\ &= 33\ \text{mEq/l}\end{aligned}$$

El valor normal del hiato aniónico plasmático es de 8 a 16 mEq/l. Con 33 mEq/l, el hiato aniónico de la paciente estaba muy elevado debido a la presencia de aniones no medidos. En otras palabras, el HCO_3^-, un anión medido, disminuye y es sustituido por aniones no medidos para mantener la electroneutralidad del compartimento plasmático. Si se tienen en cuenta la historia de diabetes mellitus y la presencia de cetonas en la orina, esos aniones no medidos serán probablemente β-hidroxibutirato y acetoacetato.

La disminución de la turgencia cutánea y la sequedad de las membranas mucosas sugieren contracción del volumen de LEC. Esa disminución del volumen de LEC se debe a pérdida de solutos y agua con la orina por diuresis osmótica de glucosa. Puesto que la glucemia de la paciente estaba muy elevada, una parte de glucosa filtrada no podía ser reabsorbida. La glucosa no reabsorbida actúa en esos casos como un diurético osmótico, y junto con ella se excretan NaCl y agua, lo que causa contracción del volumen de LEC.

La hiponatremia o disminución de la $[Na^+]$ sanguínea se observa con frecuencia en la cetoacidosis diabética y se puede explicar del modo siguiente: puesto que la [glucosa] estaba muy elevada en el LEC de la paciente, la osmolaridad del LEC era elevada (la glucosa es un soluto osmóticamente activo). Como resultado de esa hiperosmolaridad del LEC, el agua sale fuera de las células para conseguir el equilibrio osmótico entre LEC y LIC, con lo que diluye los solutos del LEC y disminuye la $[Na^+]$ sanguínea.

La paciente tenía hiperpotasemia (aumento de la $[K^+]$ en sangre). La relación entre equilibrio ácido-base y equilibrio de K^+ suele ser complicada, sobre todo en los casos de cetoacidosis diabética. La causa más probable de hiperpotasemia en esta paciente era la falta de insulina. En el capítulo 6 se explicó que la insulina es un factor importante que provoca la entrada del potasio en las células. En ausencia de insulina, el K^+ sale de las células y produce hiperpotasemia. Otro factor que contribuye a la hiperpotasemia es la hiperosmolaridad, consecuencia del aumento de glucosa en sangre. Conforme el agua sale de las células para conseguir el equilibrio osmótico, arrastra potasio que aumenta aún más la hiperpotasemia. La acidosis metabólica probablemente no contribuye a la hiperpotasemia de la paciente, puesto que cuando el H^+ entra en las células para ser neutralizado, lo hace junto con cetoaniones; no requiere intercambio por K^+.

TRATAMIENTO. El tratamiento consiste en la inyección de insulina, que reduce el nivel de glucosa en sangre, corrige la cetoacidosis y hace descender la hiperpotasemia. La paciente recibió también una solución salina intravenosa para sustituir las pérdidas de Na^+ y agua originadas por la diuresis osmótica.

de diuréticos; tabla 7-5 y cuadro 7-2). El perfil de sangre arterial observado en la alcalosis metabólica es:

$$\begin{gathered}\mathbf{pH}\uparrow\\ [HCO_3^-]\uparrow\\ \mathbf{P_{CO_2}}\uparrow\end{gathered}$$

En la generación de la alcalosis metabólica ocurre la siguiente secuencia de fenómenos para producir ese perfil sanguíneo. Aunque la alcalosis metabólica puede estar causada por la administración de HCO_3^-, la mayoría de las veces es consecuencia de la pérdida de ácido fijo desde el cuerpo.

1. **Pérdida de ácido fijo.** El ejemplo clásico de alcalosis metabólica es el **vómito**, en el que se pierde HCl a través del estómago. Las células parietales gástricas producen H^+ y HCO_3^- a partir de CO_2 y H_2O. El H^+

Tabla 7-5 Causas de alcalosis metabólica

Causa	Ejemplos	Comentarios
Pérdida de H^+	Vómitos	Pérdida de H^+ gástrico HCO_3^- permanece en la sangre Mantenido por disminución de volumen Hipopotasemia
	Hiperaldosteronismo	Aumento de la secreción de H^+ por las células intercaladas Hipopotasemia
Ganancia de HCO_3^-	Ingestión de $NaHCO_3$	
	Síndrome de leche-álcali	Ingestión de grandes cantidades de HCO_3^- en conjunción con insuficiencia renal
Alcalosis por disminución de volumen	Diuréticos del asa o tiacidas	↑ HCO_3^- reabsorción por ↑ angiotensina II y aldosterona

CUADRO 7-2 Fisiología clínica: alcalosis metabólica debida a vómitos

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Un hombre de 35 años ingresa en el hospital para evaluación por dolor epigástrico intenso. Tiene náuseas y vómitos persistentes desde varios días antes del ingreso. En la exploración física presenta hipersensibilidad en la zona epigástrica media. La presión arterial es de 120/80 mmHg en decúbito supino y 100/60 mmHg de pie. La endoscopia gastrointestinal superior revela una úlcera pilórica con obstrucción parcial de la desembocadura gástrica. Al ingresar el paciente se obtienen los siguientes valores en sangre:

Sangre arterial	Sangre venosa
pH, 7,53	$[Na^+]$, 137 mEq/l
P_{CO_2}, 45 mmHg	$[Cl^-]$, 82 mEq/l
$[HCO_3^-]$, 37 mEq/l	$[K^+]$, 2,8 mEq/l

Se trata al paciente con solución salina isotónica y K^+ intravenoso, asimismo se recomienda cirugía.

EXPLICACIÓN DEL CASO. En este paciente, la úlcera pilórica ha creado una obstrucción de la desembocadura gástrica. Puesto que el contenido gástrico no puede pasar con facilidad al intestino delgado, aparecen vómitos. Los valores en sangre arterial concuerdan con una alcalosis metabólica: aumento del pH, de la $[HCO_3^-]$ y de la P_{CO_2}. El paciente ha vomitado y perdió H^+ desde el estómago, dejando HCO_3^- en la sangre. Obsérvese que la $[Cl^-]$ en sangre está disminuida (normal, 100 mEq/l), puesto que el H^+ se pierde desde el estómago como HCl. La P_{CO_2} está elevada a consecuencia de la hipoventilación, que es la compensación respiratoria esperada para la alcalosis metabólica.

El hiato aniónico se puede calcular en cualquier trastorno ácido-base. En este paciente está elevado hasta 18 mEq/l:

$$\begin{aligned}\text{Hiato aniónico} &= [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \\ &= 137 - (82 + 37) \\ &= 18\,\text{mEq/l}\end{aligned}$$

Este caso demuestra que un hiato aniónico aumentado *no* significa necesariamente presencia de acidosis metabólica. El trastorno ácido-base del paciente es *alcalosis* metabólica. El hiato aniónico está elevado a causa de que el paciente no ha comido durante varios días. La grasa está siendo catabolizada, y los ácidos grasos resultantes generan cetoácidos, que son aniones no medidos.

El paciente presenta hipotensión ortostática (caída de la presión arterial al ponerse de pie), lo que concuerda con una disminución del volumen de LEC. La disminución del volumen de LEC activa el sistema renina-angiotensina II-aldosterona, lo que empeora la alcalosis metabólica. La elevación de la angiotensina II aumenta la reabsorción de HCO_3^- al estimular el intercambio Na^+-H^+, y la elevación de la aldosterona aumenta la secreción de H^+. Esos dos efectos sobre el túbulo renal exacerban la alcalosis metabólica. Para resumir este punto, la pérdida de H^+ gástrica ha producido la alcalosis metabólica y la contracción de volumen la mantuvo al no permitir la excreción del exceso de HCO_3^- por la orina.

La hipopotasemia tiene varias explicaciones. En primer lugar, con los líquidos gástricos se pierde algo de K^+. En segundo lugar, la alcalosis metabólica induce salida de H^+ y entrada de K^+ en las células, lo que causa hipopotasemia. Por último, el factor más importante es el aumento de la secreción de aldosterona a causa de la contracción del volumen de LEC. Ese hiperaldosteronismo secundario aumenta la secreción de K^+ por las células principales renales (v. cap. 6), lo que agrava la hipopotasemia.

TRATAMIENTO. El tratamiento inmediato consiste en la administración intravenosa de solución salina y K^+. Para corregir la alcalosis metabólica se debe restaurar el volumen de LEC aunque los vómitos hayan cesado.

es segregado con Cl^- en el lumen del estómago para ayudar a la digestión, y el HCO_3^- entra en la sangre. En las personas sanas, el H^+ segregado se desplaza desde el estómago hasta el intestino delgado, donde un pH bajo desencadena la secreción de HCO_3^- por el páncreas. Así, en condiciones normales, el HCO_3^- añadido a la sangre por las células parietales es eliminado más tarde desde la sangre con las secreciones pancreáticas. Sin embargo, en caso de vómito, el H^+ se pierde desde el estómago y no llega nunca al intestino delgado. Por tanto, no se estimula la secreción de HCO_3^- por el páncreas y el HCO_3^- permanece en la sangre, con lo que **aumenta la concentración de HCO_3^-**. Dicho aumento provoca a su vez un **aumento del pH**, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch (pH = pK + log HCO_3^-/CO_2).

2. **Neutralización.** Como en la acidosis metabólica, se produce neutralización tanto en el LEC como en el LIC. Para utilizar los tampones del LIC, el H^+ sale de las células en intercambio por K^+ y se produce **hipopotasemia.**

3. **Compensación respiratoria.** El aumento del pH arterial inhibe los quimiorreceptores periféricos, que responden con la inducción de **hipoventilación**. A su vez, la hipoventilación **aumenta la P_{CO_2}**, que constituye la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica. Como antes, examínese la ecuación de Henderson-Hasselbalch para comprender la compensación:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK} + \log \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}} \begin{array}{l} (\uparrow = \textit{Trastorno primario}) \\ (\uparrow = \textit{Compensación respiratoria}) \end{array}$$

   El trastorno primario en la alcalosis metabólica es un aumento de la concentración de HCO_3^- que podría conducir por sí misma a un intenso incremento del pH. La compensación respiratoria (hipoventilación) aumenta la P_{CO_2}, que tiende a normalizar la relación HCO_3^-/CO_2 y el pH.

4. **Corrección renal.** La corrección de la alcalosis metabólica *debe ser* la más sencilla de todos los trastornos ácido-base. Puesto que la alteración principal es un aumento de la concentración de HCO_3^-, la restauración del equilibrio ácido-base tendrá lugar cuando el exceso de HCO_3^- sea excretado por los riñones. Eso se puede conseguir porque el túbulo renal tiene una capacidad de reabsorción finita para el HCO_3^- filtrado. Cuando la carga filtrada de HCO_3^- supera la capacidad de reabsorción, el HCO_3^- es excretado con la orina, reduciendo finalmente la concentración de HCO_3^- hasta cifras normales.

   Sin embargo, la corrección de la alcalosis metabólica *con frecuencia no es tan sencilla* y se complica en presencia de **contracción del volumen de LEC** (p. ej., debido a vómitos). La disminución del volumen de LEC produce tres efectos secundarios en el riñón, los cuales se unen para *mantener* la alcalosis metabólica **(alcalosis por contracción)** al no permitir que el exceso de HCO_3^- se excrete con la orina (fig. 7-11): (1) La contracción del volumen de LEC a través de las fuerzas de Starling aumenta la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal. (2) La contracción del volumen de LEC a través del sistema renina-angiotensina II-aldosterona produce un incremento de la concentración de angiotensina II; la **angiotensina II** estimula el intercambio Na^+-H^+ y favorece la reabsorción del HCO_3^- filtrado. (3) El aumento de los niveles de **aldosterona** estimula la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- «nuevo». La combinación de esos efectos (todos ellos secundarios a la contracción del volumen de LEC) aumenta la concentración de HCO_3^- y mantiene la alcalosis metabólica, incluso cuando los vómitos han cedido.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria está causada por **hipoventilación,** que conduce a **retención de CO_2**. La retención de CO_2 puede estar causada por inhibición del centro respiratorio bulbar, parálisis de los músculos respiratorios, obstrucción de la vía aérea o fracaso del intercambio de CO_2 entre la sangre capilar pulmonar y el gas alveolar (tabla 7-6 y cuadro 7-3). El perfil de la sangre arterial observado en la acidosis respiratoria es:

$$\mathrm{pH}\downarrow$$
$$[HCO_3^-]\uparrow$$
$$P_{CO_2}\uparrow$$

En la generación de la acidosis respiratoria tiene lugar la siguiente secuencia de fenómenos para producir este perfil sanguíneo:

1. **Retención de CO_2.** La hipoventilación produce retención de CO_2 y **aumento de la P_{CO_2}**. El aumento de la P_{CO_2} es el trastorno primario en la acidosis respiratoria y, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, provoca la **disminución del pH** (pH = 6,1 + log HCO_3^-/CO_2). El aumento de la P_{CO_2} por acción de masas también hace aumentar la concentración de HCO_3^-.

2. **Neutralización.** La neutralización del exceso de CO_2 ocurre exclusivamente en el LIC, sobre todo en los hematíes sanguíneos. Para utilizar esos tampones intracelulares, el CO_2 se difunde a través de las membranas celulares. En el interior de las células, el CO_2 se convierte a H^+ y HCO_3^-, y el H^+ es neutralizado por proteínas intracelulares (p. ej., hemoglobina) y por fosfatos orgánicos.

3. **Compensación respiratoria.** *No* existe compensación respiratoria para la acidosis respiratoria, puesto que la respiración es la *causa* de este trastorno.

4. **Compensación renal.** La compensación renal para la acidosis respiratoria consiste en un aumento de la excreción de H^+ como acidez titulable y NH_4^+ y aumento de la síntesis y reabsorción del HCO_3^- nuevo. La reabsorción del HCO_3^- nuevo aumenta la

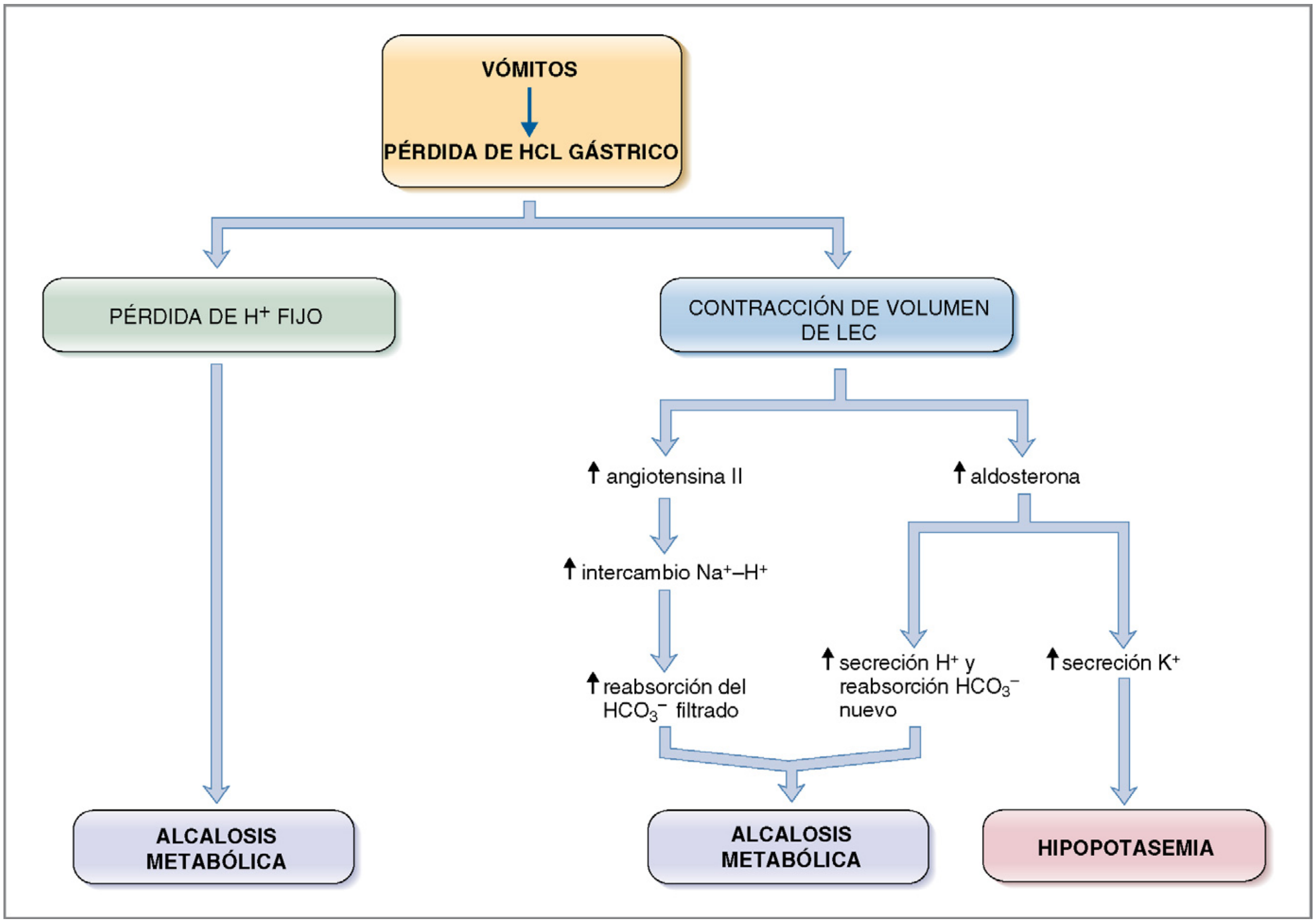

VÓMITOS
PÉRDIDA DE HCL GÁSTRICO
PÉRDIDA DE H+ FIJO
CONTRACCIÓN DE VOLUMEN DE LEC
↑ angiotensina II
↑ aldosterona
↑ intercambio Na+–H+
↑ reabsorción del HCO3− filtrado
↑ secreción H+ y reabsorción HCO3− nuevo
↑ secreción K+
ALCALOSIS METABÓLICA
ALCALOSIS METABÓLICA
HIPOPOTASEMIA

Figura 7-11 **Generación y mantenimiento de la alcalosis metabólica con vómitos.** LEC, líquido extracelular.

Tabla 7-6 Causas de acidosis respiratoria

Causa	Ejemplos	Comentarios
Inhibición del centro respiratorio bulbar	Opiáceos, barbitúricos, anestésicos	
	Lesiones del sistema nervioso central	
	Apnea del sueño central	
	Oxigenoterapia	Inhibición de los quimiorreceptores periféricos
Trastornos de los músculos respiratorios	Síndrome de Guillain-Barré, polio, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple	
Obstrucción de la vía aérea	Aspiración	
	Apnea del sueño obstructiva	
	Laringoespasmo	
Trastornos del intercambio gaseoso	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	↓ Intercambio de CO_2 entre sangre capilar pulmonar y gas alveolar
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	
	Neumonía	
	Edema pulmonar	

CUADRO 7-3 Fisiología clínica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

DESCRIPCIÓN DEL CASO. El paciente es un hombre de 68 años que ha fumado tres paquetes de cigarrillos al día durante 40 años. Tiene una historia de expectoración matutina, tos y disnea, además de episodios frecuentes de bronquitis asmática. Es ingresado en el hospital con febrícula, disnea y sibilancias. La exploración física revela cianosis y tórax en barril. Al ingreso se obtuvieron los siguientes valores en sangre:

Sangre arterial	Sangre venosa
pH, 7,29	$[Na^+]$, 139 mEq/l
P_{CO_2}, 70 mmHg	$[Cl^-]$, 95 mEq/l
P_{O_2}, 54 mmHg	
$[HCO_3^-]$, 33 mEq/l	

EXPLICACIÓN DEL CASO. La historia de tabaquismo combinado con asma y bronquitis sugiere enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los valores en sangre arterial indican acidosis respiratoria: disminución del pH, aumento de la P_{CO_2} y elevación de la $[HCO_3^-]$. La ventilación alveolar es inadecuada en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva. En consecuencia, la P_{O_2} está muy reducida, a 54 mmHg (P_{O_2} normal, 100 mmHg) debido a la transferencia insuficiente de O_2 desde el gas alveolar hacia la sangre capilar pulmonar. De modo similar, la P_{CO_2} está muy elevada debido a la transferencia insuficiente de CO_2 desde la sangre capilar pulmonar hacia el gas alveolar (es decir, acidosis respiratoria). La $[HCO_3^-]$ está elevada a causa de la acción de masas y posiblemente, además, a causa de la compensación renal.

Se pueden usar las reglas generales para determinar si se ha producido compensación renal; es decir, si este paciente tiene acidosis respiratoria *aguda* o *crónica*. Recuérdese que en la acidosis respiratoria, el cambio de la $[HCO_3^-]$ es el esperado para un determinado cambio de la P_{CO_2}. En este paciente la P_{CO_2} es de 70 mmHg, 30 mmHg más alta que el valor normal de 40 mmHg. Su $[HCO_3^-]$ es de 33 mEq/l, 9 mEq/l más alta que el valor normal de 24 mEq/l. *¿Ese aumento del* HCO_3^- *está de acuerdo con la acidosis respiratoria aguda o con la crónica?* Para un aumento de 30 mmHg en la P_{CO_2}, las reglas para la acidosis respiratoria aguda predicen un aumento de la $[HCO_3^-]$ de 3 mEq/l; para la acidosis respiratoria crónica, las reglas predicen un aumento de 12 mEq/l. Así pues, el cambio de la $[HCO_3^-]$ observado en este paciente es más similar al teórico para la acidosis respiratoria crónica compensada (existía historia de enfermedad pulmonar *crónica*). Puesto que el cambio de la $[HCO_3^-]$ no es exactamente el valor predicho por las reglas, resulta posible la presencia de un segundo trastorno ácido-base, que podría ser acidosis láctica causada por oxigenación hística deficiente.

El hiato aniónico es de 11 mEq/l (hiato aniónico $= Na^+ - Cl^- - HCO_3^- = 139 - 95 - 33 = 11$ mEq/l), dentro de límites normales, lo que sugiere que si existe acidosis láctica no es todavía significativa. El hiato aniónico debe ser cuidadosamente monitorizado respecto al desarrollo de acidosis láctica superpuesta sobre la acidosis respiratoria crónica.

TRATAMIENTO. Se trata al paciente con antibióticos y ventilación pulmonar mecánica.

concentración del HCO_3^- aún más que el efecto de la acción de masas solo. La ecuación de Henderson-Hasselbalch se puede usar para comprender por qué el aumento de la concentración de HCO_3^- es una respuesta compensadora. Así:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}} \begin{array}{l}(\uparrow = \textit{Compensación renal})\\ (\uparrow = \textit{Trastorno primario})\end{array}$$

En la **acidosis respiratoria aguda** no se ha producido aún la compensación renal, y el pH tiende a ser bastante bajo (aumento del denominador de la ecuación de Henderson-Hasselbalch con poco aumento del numerador). Por otra parte, en la **acidosis respiratoria crónica** se está produciendo compensación renal, lo que aumenta la concentración de HCO_3^- y tiende a normalizar la relación HCO_3^-/CO_2 y el pH. La *diferencia* entre la acidosis respiratoria aguda y la crónica radica en la compensación renal. Así, sobre la base de la ausencia o presencia de compensación renal, las reglas renales proporcionan cálculos diferentes para el cambio esperado de la concentración de HCO_3^- que ocurre en la acidosis respiratoria aguda y en la crónica (v. tabla 7-3).

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria está causada por **hiperventilación,** que provoca una **pérdida excesiva de CO_2.** La hiperventilación puede estar causada por estimulación directa del centro respiratorio bulbar, por hipoxemia (que estimula los quimiorreceptores periféricos) o por ventilación mecánica (tabla 7-7). El perfil sanguíneo arterial observado en la alcalosis respiratoria es:

$$pH\uparrow$$
$$[HCO_3^-]\downarrow$$
$$P_{CO_2}\downarrow$$

Tabla 7-7 Causas de alcalosis respiratoria

Causa	Ejemplos	Comentarios
Estimulación del centro respiratorio bulbar	Hiperventilación histérica Septicemia por gramnegativos Intoxicación por salicilato Trastornos neurológicos (tumor; ictus)	 Causa también acidosis metabólica
Hipoxemia	Gran altura Neumonía; embolismo pulmonar Anemia grave	Estimula los quimiorreceptores periféricos
Ventilación mecánica		

En la generación de la alcalosis respiratoria tiene lugar la siguiente secuencia de fenómenos para producir ese perfil sanguíneo:

1. **Pérdida de CO_2.** La hiperventilación provoca una pérdida excesiva de CO_2 y la **disminución de la Pco_2.** La disminución de la Pco_2 es el trastorno primario en la alcalosis respiratoria y, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, produce un **aumento del pH** ($pH = 6{,}1 + \log HCO_3^-/CO_2$). La disminución de Pco_2 por acción de masa también provoca una reducción de la concentración de HCO_3^-.
2. **Neutralización.** La neutralización ocurre exclusivamente en el LIC, sobre todo en los hematíes sanguíneos. En ese caso, el CO_2 sale de las células y hace que aumente el pH intracelular.
3. **Compensación respiratoria.** Como ocurre en la acidosis respiratoria, *no* existe compensación respiratoria para la alcalosis respiratoria, puesto que la respiración es la *causa* del trastorno.
4. **Compensación renal.** La compensación renal para la alcalosis respiratoria consiste en una disminución de la excreción de H^+ como ácido titulable y NH_4^+, y disminución de la síntesis y la reabsorción de HCO_3^- nuevo. La reducción de la reabsorción de HCO_3^- hace que disminuya la concentración de HCO_3^- todavía más que el efecto de la acción de masas solo. Se puede usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch para comprender por qué la disminución de la concentración de HCO_3^- es una respuesta compensadora:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]\ (\downarrow = \textit{Compensación renal})}{Pco_2\ (\downarrow = \textit{Trastorno primario})}$$

En la **alcalosis respiratoria aguda** no se ha producido todavía compensación renal y el pH es bastante elevado (hay una disminución del denominador de la ecuación de Henderson-Hasselbalch con poca disminución del numerador). En la **alcalosis respiratoria crónica** se está produciendo compensación renal, lo que reduce aún más la concentración de HCO_3^- en sangre y tiende a normalizar tanto la relación HCO_3^-/CO_2 como el pH. La diferencia entre la alcalosis respiratoria aguda y crónica radica en la compensación renal. También a partir de la ausencia o la presencia de compensación renal, las reglas renales proporcionan cálculos diferentes para el cambio esperado de la concentración de HCO_3^- en la alcalosis respiratoria aguda y en la crónica (v. tabla 7-3).

PROBLEMA. Un paciente tiene los valores siguientes en sangre arterial: pH, 7,33; $[HCO_3^-]$, 36 mEq/l; Pco_2, 70 mmHg. *¿Cuál es el trastorno ácido-base del paciente? ¿Es agudo o crónico? ¿Indican estos valores sanguíneos un trastorno ácido-base simple o mixto?*

SOLUCIÓN. Con un pH de 7,33, el paciente tiene acidemia. La $[HCO_3^-]$ y la Pco_2 indican acidosis respiratoria en vez de acidosis metabólica. La Pco_2 es elevada debido a hipoventilación primaria. Si existiese acidosis metabólica, la Pco_2 estaría reducida por hiperventilación compensadora.

El carácter agudo o crónico de la acidosis respiratoria se puede determinar comparando los valores del paciente con los intervalos en el mapa ácido-base. Con el uso del mapa ácido-base se puede concluir que el paciente sufre acidosis respiratoria *crónica*.

Las reglas generales se pueden usar también para distinguir entre acidosis respiratoria aguda y crónica, si se calcula el cambio teórico de la $[HCO_3^-]$ para el cambio de la Pco_2. La Pco_2 del paciente es 70 mmHg, 30 mmHg por encima de la cifra normal (Pco_2 normal, 40 mmHg). La respuesta compensadora es un aumento de la $[HCO_3^-]$. La $[HCO_3^-]$ del paciente es de 36 mEq/l, 12 mEq/l por encima de la cifra normal ($[HCO_3^-]$ normal, 24 mEq/l). El cambio de la $[HCO_3^-]$ en relación con el cambio de la Pco_2 es, por tanto, 12/30 o 0,4 mEq/l/mmHg. La compensación es exactamente la predecible por las reglas generales para la acidosis respiratoria crónica. Se puede concluir que el paciente sufre **acidosis respiratoria crónica *simple***, con el nivel esperado de compensación renal.

Resumen

- El pH de los líquidos corporales se mantiene normalmente en 7,4 a pesar de la producción diaria de grandes cantidades de CO_2 (ácido volátil) y ácidos fijos (ácidos no volátiles). Los mecanismos que mantienen un pH constante incluyen la neutralización, la compensación respiratoria y la compensación renal.
- La neutralización representa la primera línea de defensa para proteger el pH. Una solución tamponada es una mezcla de un ácido débil y su base conjugada. Los tampones fisiológicos más efectivos tienen un pK próximo a 7,4. Los tampones extracelulares comprenden HCO_3^-/CO_2 (el más importante) y $HPO_4^{-2}/H_2PO_4^-$. Los tampones intracelulares incluyen fosfatos orgánicos y proteínas (p. ej., deoxihemoglobina).
- Los mecanismos renales del equilibrio ácido-base comprenden la reabsorción de prácticamente todo el HCO_3^- filtrado y la excreción de H^+ como ácido titulable y NH_4^+. Por cada H^+ excretado como ácido titulable o NH_4^+, se sintetiza y reabsorbe un nuevo HCO_3^-.
- Los trastornos ácido-base simples pueden ser de origen metabólico o respiratorio. Los trastornos metabólicos comportan una alteración primaria de la $[HCO_3^-]$, causada por ganancia o pérdida de H^+ fijo. Cuando existe una ganancia de H^+ fijo, se produce acidosis metabólica; cuando existe pérdida de H^+ fijo, hay alcalosis metabólica. Los trastornos respiratorios conllevan una alteración primaria de la P_{CO_2}, causada por hipoventilación (acidosis respiratoria) o hiperventilación (alcalosis respiratoria).
- La compensación de los trastornos ácido-base es respiratoria o renal. Cuando el trastorno primario es metabólico, la compensación es respiratoria. Cuando el trastorno primario es respiratorio, la compensación es renal (metabólica).

Autoevaluación

Responda cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *El ácido débil «A» tiene un pK de 5,5 y el ácido débil «B» tiene un pK de 7,5. A pH 7, ¿qué ácido débil está predominantemente en su forma A?*

2 *Si la sangre arterial de una persona tiene un pH de 7,22 y una* P_{CO_2} *de 20 mmHg, ¿cuál es la concentración de* HCO_3^-*?*

3 *Respecto a la persona de la pregunta anterior, ¿la ventilación está aumentada, disminuida o sin cambio (en comparación con la normal)?*

4 *El pH de la sangre arterial de una persona es 7,25, la* P_{CO_2} *24 mmHg y el* HCO_3^- *10,2 mEq/l. ¿Cuál de los estados siguientes podría causar ese patrón: diarrea, vómitos, enfermedad pulmonar obstructiva, hiperventilación histérica, sobredosis de salicilato, insuficiencia renal crónica?*

5 *¿Qué clase(s) de diuréticos causa(n) alcalosis metabólica: inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de asa, tiacidas, diuréticos ahorradores de* K^+*?*

6 *Un paciente ingresa en urgencias con los siguientes valores sanguíneos: pH, 7,1;* HCO_3^-*, 10 mEq/l;* Na^+*, 142 mEq/l, y* Cl^-*, 103 mEq/l. ¿Cuál es el trastorno ácido-base y qué valor tiene el hiato aniónico?*

7 *¿En qué unidades se mide el hiato osmolar?*

8 *Entre los pacientes con los trastornos siguientes, ¿cuáles están hipoventilando?: diarrea, vómitos, ascenso a gran altura, enfermedad pulmonar obstructiva, hiperaldosteronismo, intoxicación por etilenglicol, intoxicación por salicilatos.*

9 *¿Cuál es la secuencia correcta de estos fenómenos: intercambio* Na^+*-*H^+*, filtración de* HCO_3^- *a través de los capilares glomerulares, difusión facilitada de* HCO_3^-*, conversión de* H_2CO_3 *en* CO_2 *y* H_2O*, conversión de* H_2CO_3 *en* H^+ *y* HCO_3^-*, conversión de* HCO_3^- *en* H_2CO_3*?*

10 *Si a lo largo de un día se excretan 25 mEq de* H^+ *como* $H_2PO_4^-$ *y 45 mEq de* H^+ *como* NH_4^+*, ¿cuánto* HCO_3^- *nuevo se sintetiza?*

11 *Dos pacientes tienen una* P_{CO_2} *arterial elevada de 70 mmHg. Uno presenta acidosis respiratoria aguda y el otro, acidosis respiratoria crónica. ¿Qué paciente tiene una mayor concentración en sangre de* HCO_3^-*? ¿Cuál de los pacientes tiene un pH mayor?*

12 *Un paciente tiene los siguientes valores sanguíneos: pH, 7,22;* HCO_3^-*, 18 mEq/l;* P_{CO_2}*, 45 mmHg. ¿Son esos valores sugestivos de un trastorno ácido-base simple? En caso afirmativo, ¿con cuál? En caso negativo, ¿qué trastornos ácido-base existen?*

13 *Durante la conversión de la alcalosis respiratoria aguda en crónica, ¿qué sucede con el pH sanguíneo?*

14 *¿Cuál es el mejor indicador de H^+ total excretado con la orina: pH urinario, carga filtrada de HPO_4^{-2}, carga filtrada de NH_3?*

15 *¿Qué proceso cursa con una mayor excreción de NH_4^+: cetoacidosis diabética, insuficiencia renal crónica, vómitos, hiperventilación histérica?*

LECTURAS RECOMENDADAS

Cohen JJ, Kassirer JP: Acid/Base. Boston, Little, Brown, 1982.

Davenport HW: The ABC of Acid-Base Chemistry, 6th ed. Chicago, University of Chicago Press, 1974.

Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.

Valtin H, Gennari FJ: Acid-Base Disorders. Boston, Little, Brown, 1987.

8

Fisiología gastrointestinal

Las funciones del aparato digestivo son la digestión y la absorción de nutrientes. El tracto gastrointestinal desarrolla cuatro actividades principales para llevar a cabo dichas funciones. (1) La motilidad impulsa el alimento ingerido desde la boca hacia el recto, mezclando y reduciendo el tamaño del alimento. El ritmo al que el alimento es impulsado a través del tracto gastrointestinal está regulado para optimizar la duración de la digestión y la absorción. (2) Las secreciones desde las glándulas salivales, el páncreas y el hígado añaden líquido, electrolitos, enzimas y moco al lumen del tracto gastrointestinal. Estas secreciones facilitan aún más la digestión y la absorción. (3) Los alimentos ingeridos son digeridos y convertidos en moléculas absorbibles. (4) Los nutrientes, los electrolitos y el agua son absorbidos desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo.

Estructura del aparato digestivo, 327
Inervación del aparato digestivo, 328
Péptidos gastrointestinales, 330
Motilidad, 335
Secreción, 342
Digestión y absorción, 359
Transporte hidroelectrolítico intestinal, 370
Fisiología del hígado, 374
Resumen, 376
Autoevaluación, 377

Estructura del aparato digestivo

El aparato digestivo está dispuesto linealmente con la secuencia siguiente: boca, esófago, estómago, intestino delgado (incluido duodeno, yeyuno e íleon), intestino grueso y ano. Otras estructuras del aparato digestivo son las glándulas salivales, el páncreas, el hígado y la vesícula biliar, y todas ellas ejercen funciones secretoras.

La pared del tracto gastrointestinal presenta dos superficies: la mucosa y la serosa. La superficie **mucosa** está enfrentada al lumen, mientras que la superficie **serosa** lo hace a la sangre (fig. 8-1). Las capas de la pared gastrointestinal son las siguientes, desde el lumen hacia la sangre: una **capa mucosa** que consta de una capa de células epiteliales, una lámina propia y la *muscularis mucosae*. Las células epiteliales están especializadas para llevar a cabo funciones de absorción y secreción. La lámina propia consta fundamentalmente de tejido conectivo, pero también de vasos sanguíneos y linfáticos. La *muscularis mucosae* consta de células de músculo liso; al contraerse, modifica la forma y el área de superficie de la capa de células epiteliales. Por debajo de la capa mucosa se encuentra una **capa submucosa** que consta de colágeno, elastina, glándulas y los vasos sanguíneos del tracto gastrointestinal. La motilidad del tracto gastrointestinal la proporcionan dos capas de músculo liso, los **músculos circular y longitudinal,** que están intercalados entre la submucosa y la serosa. Dos plexos contienen el sistema nervioso del tracto gastrointestinal. El **plexo submucoso** (plexo de Meissner) descansa entre la submucosa y el músculo circular y el **plexo mientérico,** entre el músculo circular y el músculo longitudinal.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

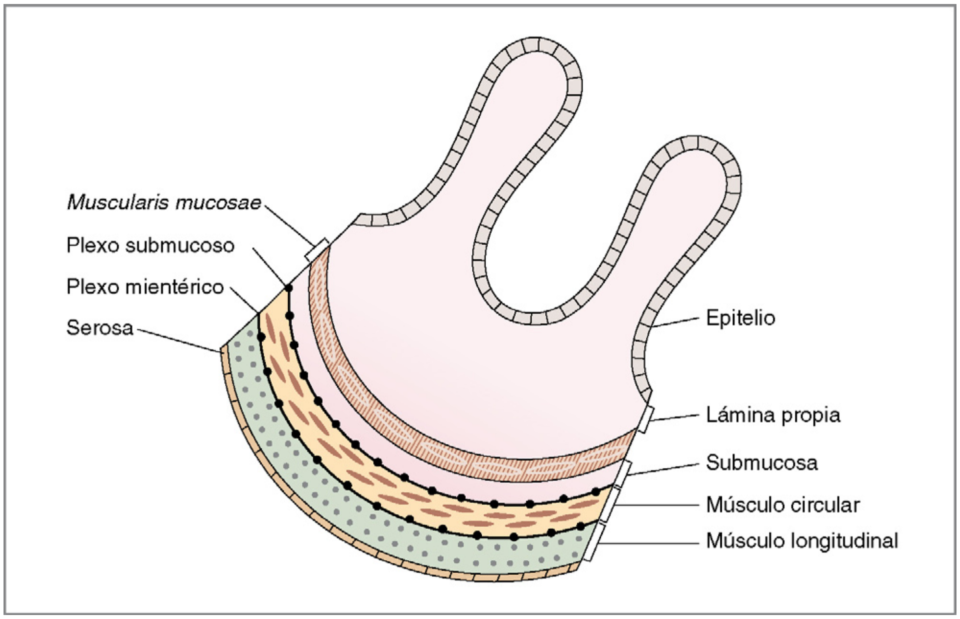


Figura 8-1 **Estructura de la pared del tracto gastrointestinal.**

Inervación del aparato digestivo

El aparato digestivo está parcialmente regulado por el **sistema nervioso autónomo,** que tiene un componente intrínseco y otro extrínseco. El componente **extrínseco** es la inervación simpática y parasimpática del tracto gastrointestinal y el componente **intrínseco** se denomina **sistema nervioso entérico.** Este último está contenido por completo en el interior de los plexos submucoso y mientérico en la pared del tracto gastrointestinal; presenta una comunicación amplia con los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

INERVACIÓN PARASIMPÁTICA

La inervación parasimpática procede del nervio vago (X par craneal [PC]) y el nervio pélvico (v. cap. 2, fig. 2-3). El patrón de la inervación parasimpática del aparato digestivo concuerda con su función. El **nervio vago** inerva a la porción *superior* del tracto gastrointestinal y abarca el músculo estriado del esófago, la pared del estómago, el intestino delgado y el colon ascendente. El **nervio pélvico** inerva la porción inferior del tracto gastrointestinal, que comprende el músculo estriado del canal anal externo y las paredes de las porciones transversal, descendente y sigmoidea del colon.

Recuérdese del capítulo 2 que el sistema nervioso parasimpático posee fibras preganglionares largas que establecen sinapsis en los ganglios *en o cerca* de los órganos diana. En realidad, estos ganglios se localizan en el tracto gastrointestinal en las paredes de los órganos, en el interior de los plexos mientérico y submucoso. La información transmitida desde el sistema nervioso parasimpático se coordina en estos plexos y después se transmite al músculo liso y a las células endocrinas y secretoras (figs. 8-2 y 8-3).

Las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático se dividen en colinérgicas o peptidérgicas. Las **neuronas colinérgicas** liberan acetilcolina (ACh) como neurotransmisor. Las **neuronas peptidérgicas** liberan diversos péptidos, como la sustancia P y el péptido inhibidor vasoactivo (PIV); en algunos casos no se ha identificado el neuropéptido.

El nervio vago es un nervio mixto, con el 75% de fibras aferentes y un 25% eferentes. Las fibras aferentes transmiten información sensitiva desde la periferia (p. ej., desde los mecanorreceptores y los quimiorreceptores en la pared del tracto gastrointestinal) hasta el sistema nervioso central (SNC). Las fibras eferentes transmiten información desde el SNC hasta los tejidos diana en la periferia (p. ej., músculo liso y células secretoras y endocrinas) (v. fig. 8-2). De este modo, los mecanorreceptores y los quimiorreceptores en la mucosa digestiva transmiten información aferente hasta el SNC a través del nervio vago, que desencadena reflejos cuya rama eferente está también en el nervio vago. Dichos reflejos, cuyas ramas aferentes y eferentes se encuentran en el nervio vago, se denominan **reflejos vagovagales.**

INERVACIÓN SIMPÁTICA

Las fibras preganglionares del sistema nervioso simpático son relativamente cortas y establecen sus sinapsis en ganglios situados *fuera* del tracto gastrointestinal. (A diferencia de las fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático, que son largas y establecen sinapsis en ganglios situados *en el interior* de la pared del tracto gastrointestinal.) Cuatro ganglios simpáticos sirven al tracto

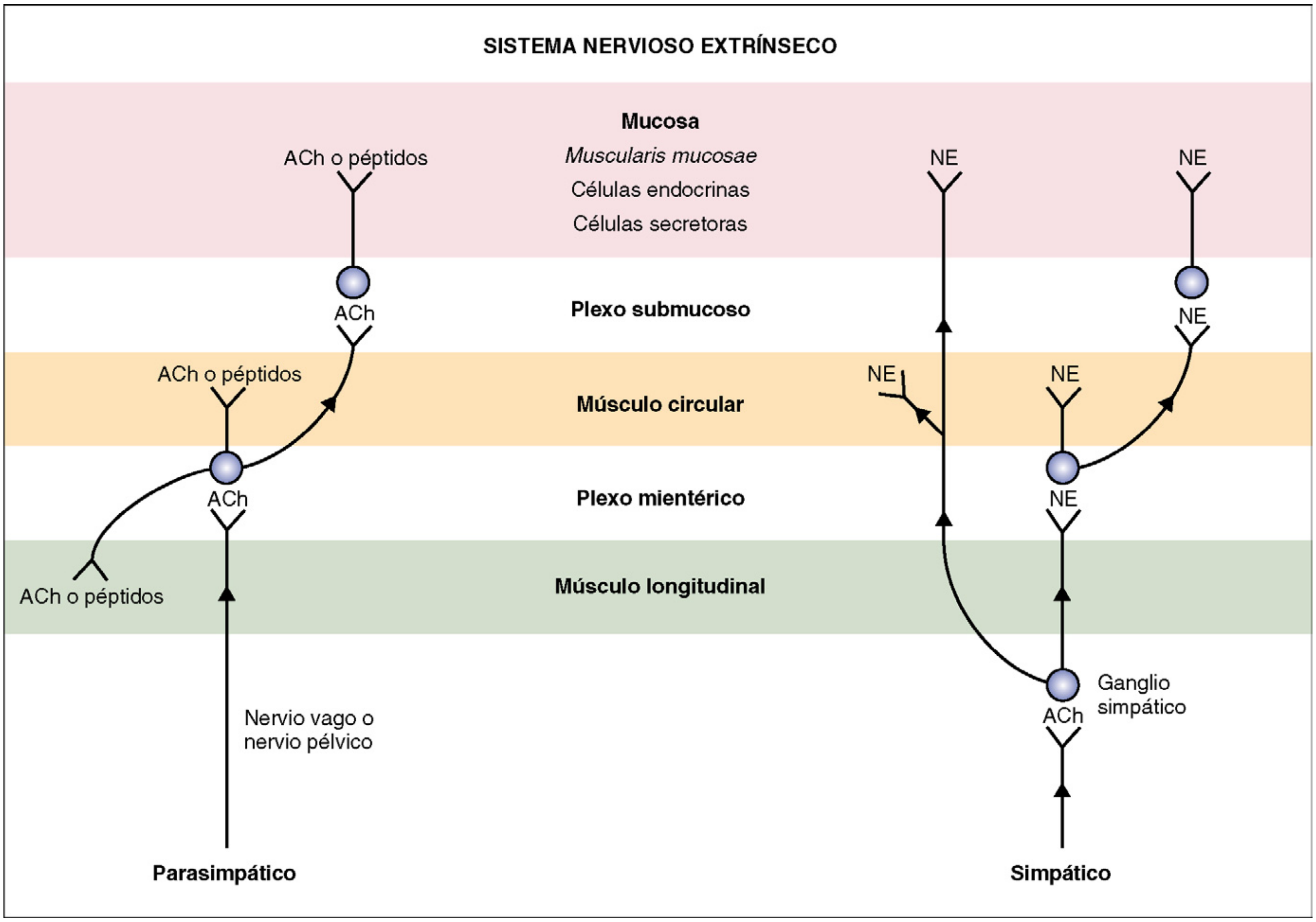

SISTEMA NERVIOSO EXTRÍNSECO
Mucosa
Muscularis mucosae
Células endocrinas
Células secretoras
Plexo submucoso
Músculo circular
Plexo mientérico
Músculo longitudinal
ACh o péptidos
ACh
ACh o péptidos
ACh
ACh o péptidos
Nervio vago o
nervio pélvico
Parasimpático
NE
NE
NE
NE
NE
NE
Ganglio
simpático
ACh
Simpático

Figura 8-2 **Sistema nervioso extrínseco del tracto gastrointestinal.** Las neuronas eferentes de los sistemas parasimpático y simpático establecen sinapsis en los plexos mientérico y submucoso, en el músculo liso y en la mucosa. ACh, acetilcolina; NE, noradrenalina.

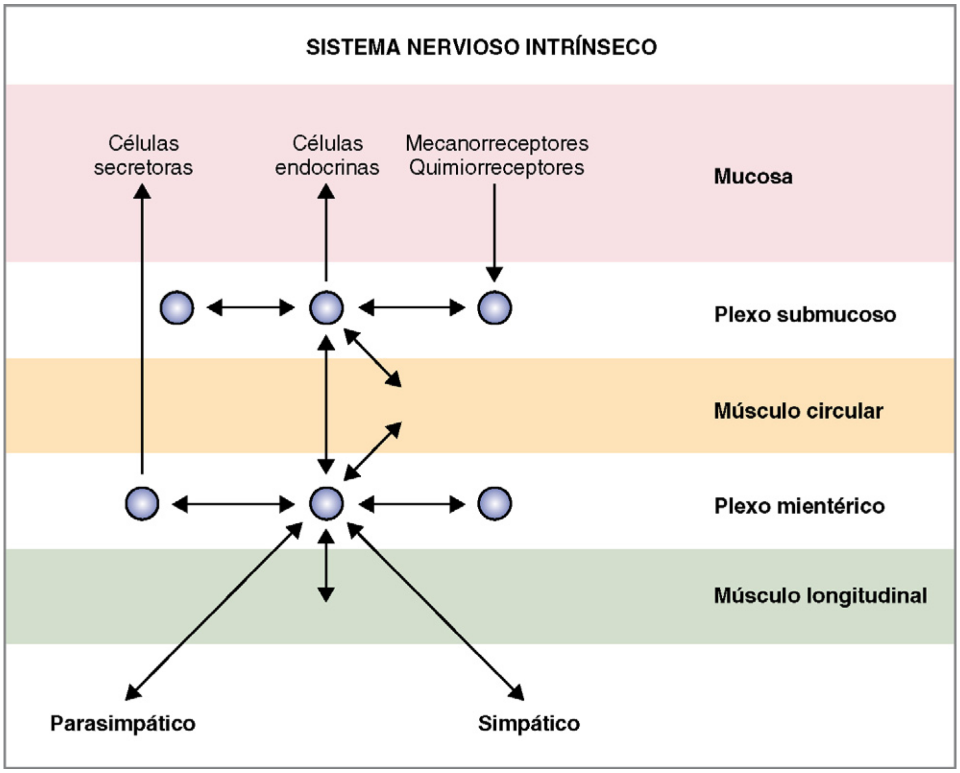

SISTEMA NERVIOSO INTRÍNSECO
Células
secretoras
Células
endocrinas
Mecanorreceptores
Quimiorreceptores
Mucosa
Plexo submucoso
Músculo circular
Plexo mientérico
Músculo longitudinal
Parasimpático
Simpático

Figura 8-3 **Sistema nervioso intrínseco del tracto gastrointestinal.**

gastrointestinal: los ganglios celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior e hipogástrico (v. cap. 2, fig. 2-2). Las fibras nerviosas posganglionares, que son adrenérgicas (es decir, liberan noradrenalina), abandonan estos ganglios simpáticos y establecen sinapsis en los plexos mientérico y submucoso, o inervan directamente el músculo liso y las células endocrinas y secretoras (v. fig. 8-2).

Aproximadamente el 50% de las fibras nerviosas simpáticas son aferentes y el otro 50%, eferentes. Así, al igual que sucede con la inervación parasimpática, la información sensitiva y motora se transmite de un lado a otro entre el tracto gastrointestinal y el SNC, coordinada por los plexos submucoso y mientérico.

INERVACIÓN INTRÍNSECA

El **sistema nervioso entérico** o intrínseco puede dirigir todas las funciones del tracto gastrointestinal, incluso en ausencia de inervación extrínseca. Dicho sistema se encuentra en los ganglios de los plexos mientérico y submucoso y controla las funciones contráctil, secretora y endocrina del tracto gastrointestinal (v. fig. 8-3). Como se muestra en la figura 8-2, estos ganglios reciben aferencias procedentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático que modulan su actividad. Estos ganglios reciben también información sensitiva directamente *desde* los mecanorreceptores y los quimiorreceptores de la mucosa y envían información sensitiva directamente *al* músculo liso y las células secretoras y endocrinas. La información se transmite también *entre* los ganglios por medio de interneuronas.

Se ha identificado un gran número de sustancias neuroquímicas o **neurocrinas** en las neuronas del sistema nervioso entérico (tabla 8-1). Algunas de las sustancias enumeradas se clasifican como neurotransmisores y algunas son neuromoduladoras (es decir, *modulan* la actividad de los neurotransmisores). La mayoría de las neuronas del sistema nervioso entérico contienen más de una sustancia neuroquímica y al estimularse, pueden segregar simultáneamente dos o más sustancias neurocrinas.

Péptidos gastrointestinales

Los péptidos gastrointestinales, como hormonas y sustancias neurocrinas y paracrinas, regulan las funciones del tracto gastrointestinal. Entre estas funciones están la contracción y la relajación de la pared del músculo liso y los esfínteres, la secreción de enzimas para la digestión, la secreción de fluidos y electrolitos y los efectos tróficos (crecimiento) sobre los tejidos del tracto gastrointestinal. Además, algunos péptidos gastrointestinales regulan la secreción de *otros* péptidos gastrointestinales; por ejemplo, la somatostatina inhibe la secreción de todas las hormonas gastrointestinales.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

Los péptidos gastrointestinales se clasifican en hormonas, sustancias paracrinas o sustancias neurocrinas. La designación se basa en si el péptido es liberado desde una célula endocrina o desde una neurona del tracto gastrointestinal y en la vía que adopta el péptido hasta alcanzar su célula diana (fig. 8-4).

Tabla 8-1 Neurotransmisores y neuromoduladores en el sistema nervioso entérico

Sustancia	Fuente	Acciones
Acetilcolina (ACh)	Neuronas colinérgicas	Contracción del músculo liso en la pared Relajación de esfínteres ↑ Secreción salival ↑ Secreción gástrica ↑ Secreción pancreática
Noradrenalina (NE)	Neuronas adrenérgicas	Relajación del músculo liso en la pared Contracción de esfínteres ↑ Secreción salival
Péptido intestinal vasoactivo (PIV)	Neuronas de la mucosa y el músculo liso	Relajación del músculo liso ↑ Secreción intestinal ↑ Secreción pancreática
Péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina	Neuronas de la mucosa gástrica	↑ Secreción de gastrina
Encefalinas (opiáceos)	Neuronas de la mucosa y el músculo liso	Contracción del músculo liso ↓ Secreción intestinal
Neuropéptido Y	Neuronas de la mucosa y el músculo liso	Relajación del músculo liso ↓ Secreción intestinal
Sustancia P	Cosegregado con ACh	Contracción del músculo liso ↑ Secreción salival

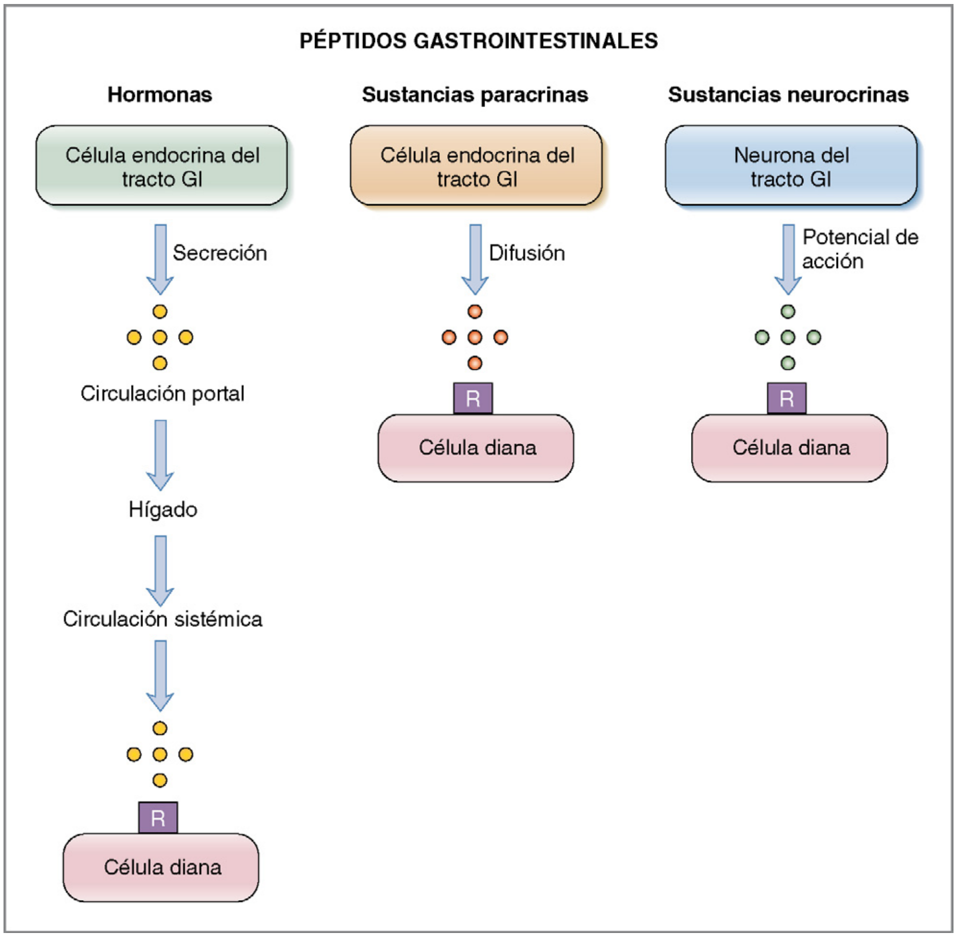


Figura 8-4 Clasificación de los péptidos gastrointestinales en hormonas, sustancias paracrinas o sustancias neurocrinas. GI, gastrointestinal; R, receptor.

- Las **hormonas** son péptidos liberados desde las células endocrinas del tracto gastrointestinal. Se segregan a la circulación portal, pasan por el hígado y entran a la circulación sistémica. A continuación, ésta distribuye la hormona hasta alcanzar las células diana, que disponen de receptores para dicha hormona. Dichas células pueden estar en el propio tracto gastrointestinal (p. ej., la gastrina actúa sobre las células parietales del estómago para activar la secreción ácida) o en cualquier otra parte del organismo (p. ej., el péptido inhibidor gástrico actúa sobre las células β del páncreas para estimular la secreción de insulina). Las células endocrinas de la mucosa gastrointestinal no se concentran en glándulas, sino que son células aisladas o grupos de células dispersas a lo largo de zonas amplias. Cuatro péptidos gastrointestinales se han clasificado como hormonas: gastrina, colecistocinina (CCK), secretina y péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (o péptido inhibidor gástrico, PIG).
- Al igual que las hormonas, las sustancias **paracrinas** son péptidos segregados por las células endocrinas del tracto gastrointestinal. Sin embargo, a diferencia de las hormonas, las sustancias paracrinas actúan *localmente* en el interior del mismo tejido que las segrega. Las sustancias paracrinas alcanzan sus células diana mediante difusión hasta distancias cortas a través del líquido intersticial, o bien son llevadas hasta distancias cortas en los capilares. De este modo, para que una sustancia tenga una acción paracrina, su lugar de secreción debe estar a una *distancia corta* de su lugar de acción. El principal péptido gastrointestinal con una función paracrina conocida es la somatostatina, que ejerce acciones inhibidoras por todo el tracto gastrointestinal. (La histamina, otra sustancia paracrina gastrointestinal, no es un péptido.)
- Las sustancias **neurocrinas** son péptidos que se sintetizan en neuronas del tracto gastrointestinal y que se liberan tras un potencial de acción. Una vez liberadas, las sustancias neurocrinas se difunden a través de la sinapsis y actúan sobre su célula diana. Entre las sustancias neurocrinas del tracto gastrointestinal se encuentran la ACh, la noradrenalina, el péptido intestinal vasoactivo (PIV), el péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina, las encefalinas, el neuropéptido Y y la sustancia P. En la tabla 8-1 se resumen las fuentes y las acciones de estas sustancias.

HORMONAS GASTROINTESTINALES

Para que se considere una sustancia como hormona gastrointestinal debe cumplir varios criterios: (1) Debe ser segregada como respuesta a un estímulo fisiológico y debe ser transportada en la sangre hasta un lugar situado a distancia, donde ejerce su acción. (2) Su función debe ser independiente de cualquier actividad nerviosa. (3) Tiene que haber sido aislada, purificada, identificada químicamente y sintetizada. Una vez aplicados estos estrictos criterios, sólo las cuatro sustancias siguientes se consideran hormonas gastrointestinales: gastrina, CCK, secretina y PIG. Aparte de ellas, otros candidatos a hormonas, como la motilina, el polipéptido pancreático y el enteroglucagón, cumplen algunos de estos criterios, aunque no todos.

En la tabla 8-2 se relacionan las cuatro hormonas gastrointestinales «oficiales» y se enumeran su familia hormonal, su lugar de secreción, los estímulos que produce su secreción y sus acciones fisiológicas. Utilice la tabla 8-2 como referencia para las descripciones que se realizan más adelante en este capítulo acerca de la motilidad, la secreción y la absorción.

Gastrina

Las funciones de la gastrina están coordinadas para promover la **secreción de iones hidrógeno (H^+)** desde las células parietales gástricas. La gastrina, un péptido de cadena lineal con 17 aminoácidos, es segregada por las células G (gastrina) en el antro del estómago. La variante de la gastrina de 17 aminoácidos, denominada G_{17} o *gastrina «pequeña»,* es la que se segrega en respuesta a una comida. Durante el período interdigestivo (entre comidas) se segrega una variante de 34 aminoácidos denominada G_{34} o *gastrina «grande».* De este modo, entre las comidas, la mayor parte de la gastrina sérica está en forma de G_{34}, que se segrega en valores basales bajos. Cuando se ingiere una comida se segrega G_{17}. La G_{34} *no* es un dímero de G_{17}, ni la G_{17} se forma a partir de la G_{34}. En lugar de esto, cada variante de gastrina tiene su propia vía biosintética que comienza por su propio precursor, una molécula de progastrina.

El fragmento mínimo necesario para la actividad biológica de la gastrina es el **tetrapéptido C-terminal** (fig. 8-5). La fenilalanina C-terminal contiene un grupo NH_2, lo que sencillamente significa que es fenilalamida. Aunque el tetrapéptido C-terminal es el fragmento mínimo necesario para la actividad, sigue teniendo sólo el sexto de actividad que la molécula de gastrina entera.

♦ **Secreción de la gastrina.** Se segrega desde las **células G** situadas en el antro del estómago en respuesta a la ingestión de alimentos. Los estímulos fisiológicos que inician la secreción de gastrina son todos los relacionados con la ingestión de alimentos. Entre estos estímulos están los productos de la digestión de proteínas (p. ej., péptidos pequeños y aminoácidos), la distensión del estómago por los alimentos y la estimulación vagal. Entre los productos de la digestión proteica, los aminoácidos fenilalanina y triptófano son los estímulos más potentes para la secreción de gastrina. Los reflejos vagales locales también estimulan la secreción de gastrina. En estos reflejos locales, la sustancia neurocrina liberada desde las terminaciones

Tabla 8-2 Resumen de las hormonas gastrointestinales

Hormona	Familia de hormonas	Lugar de la secreción	Estímulos para la secreción	Acciones
Gastrina	Gastrina-CCK	Células G del estómago	Péptidos pequeños y aminoácidos Distensión del estómago Estimulación vagal (GRP)	↑ Secreción de H^+ gástricos Estimula el crecimiento de la mucosa gástrica
Colecistocinina (CCK)	Gastrina-CCK	Células I del duodeno y el yeyuno	Péptidos pequeños y aminoácidos Ácidos grasos	↑ Secreción enzimática pancreática ↑ Secreción HCO_3^- pancreática Estimula la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi Estimula el crecimiento del páncreas exocrino y de la vesícula biliar Inhibe el vaciamiento gástrico
Secretina	Secretina-glucagón	Células S del duodeno	H^+ en el duodeno Ácidos grasos en el duodeno	↑ Secreción HCO_3^- pancreática ↑ Secreción biliar de HCO_3^- ↓ Secreción gástrica de H^+ Inhibe el efecto trófico de la gastrina sobre la mucosa gástrica
Péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP)	Secretina-glucagón	Duodeno y yeyuno	Ácidos grasos Aminoácidos Glucosa oral	↑ Secreción de insulina desde las células β pancreáticas ↓ Secreción gástrica de H^+

GRP, pép.tido liberador de gastrina.

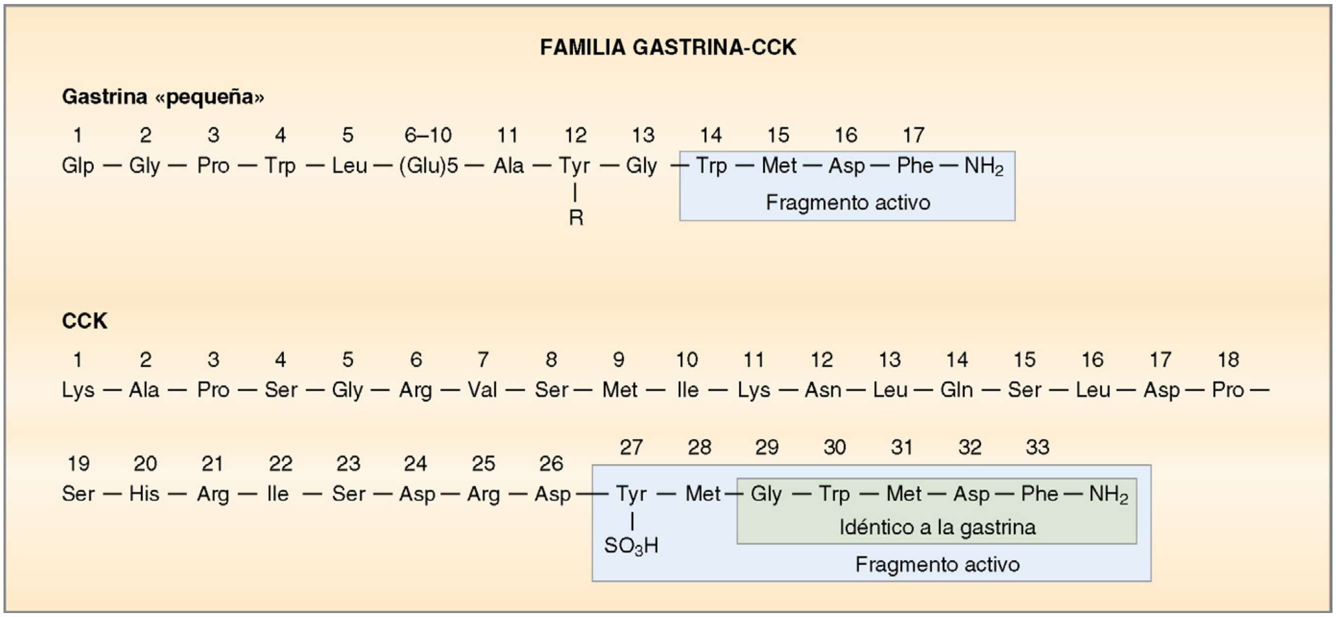

FAMILIA GASTRINA-CCK
Gastrina «pequeña»
1 2 3 4 5 6–10 11 12 13 14 15 16 17
Glp — Gly — Pro — Trp — Leu — (Glu)5 — Ala — Tyr — Gly — Trp — Met — Asp — Phe — NH2
R
Fragmento activo
CCK
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
Lys — Ala — Pro — Ser — Gly — Arg — Val — Ser — Met — Ile — Lys — Asn — Leu — Gln — Ser — Leu — Asp — Pro —
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33
Ser — His — Arg — Ile — Ser — Asp — Arg — Asp — Tyr — Met — Gly — Trp — Met — Asp — Phe — NH2
SO3H
Idéntico a la gastrina
Fragmento activo

Figura 8-5 **Estructuras de la gastrina humana y de la colecistocinina porcina (CCK).** Los cuadros con fondo azul muestran los fragmentos necesarios para una actividad biológica mínima. El *cuadro con fondo verde* muestra la porción de la molécula de CCK que es idéntica a la gastrina. Glp, Residuo piroglutamil.

vagales en la célula G es el **péptido liberador de gastrina (GRP)** o bombesina. Además de estos estímulos positivos, la secreción de gastrina es *inhibida* por un pH bajo del contenido gástrico y por la somatostatina.

♦ **Acciones de la gastrina.** Sus efectos principales son dos: (1) estimula la **secreción de H^+** por parte de las células parietales gástricas. (2) Estimula el **crecimiento de la mucosa gástrica,** un efecto trófico. Sus acciones fisiológicas se ilustran bastante bien en las situaciones con exceso o deficiencia de gastrina. Por ejemplo, en las personas con tumores secretores de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison) aumenta la secreción de H^+ y el efecto trófico de la gastrina provoca la hipertrofia de la mucosa gástrica. Por el contrario, en las personas en las que se ha extirpado el antro gástrico (que supone la extirpación de la fuente de gastrina, las células G), se reduce la secreción de H^+ y la mucosa gástrica se atrofia.

♦ El **síndrome de Zollinger-Ellison** se debe a un tumor secretor de gastrina o **gastrinoma,** habitualmente en las células pancreáticas no β. Los signos y síntomas del síndrome de Zollinger-Ellison son atribuibles a la elevación de los valores circulantes de gastrina: aumento de la secreción de H^+ desde las células parietales, hipertrofia de la mucosa gástrica (efecto trófico de la gastrina) y **úlceras duodenales** secundarias a una secreción implacable de H^+. El aumento en la secreción de H^+ da lugar además a una acidificación del lumen intestinal que inactiva la lipasa pancreática, una enzima necesaria para la digestión de las grasas. Como consecuencia, no se digieren ni se absorben convenientemente las grasas de la dieta, que se excretan en las heces **(esteatorrea).** El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison consiste en la administración de antagonistas de los receptores H_2 (p. ej., **cimetidina**), en la administración de inhibidores de la bomba de protones (p. ej., **omeprazol**), en la extirpación del tumor o, como último recurso, en la resección gástrica, en la que se elimina el tejido diana de la gastrina.

Colecistocinina

Las funciones de la colecistocinina (CCK) están coordinadas para promover la **digestión y la absorción de las grasas.** La CCK es un péptido de 33 aminoácidos estructuralmente relacionado con la gastrina y que forma parte de la «familia gastrina-CCK» (v. fig. 8-5). Los 5 aminoácidos C-terminales (CCK-5) son idénticos a los de la gastrina e incluyen un tetrapéptido mínimamente necesario para la actividad de la gastrina. Así, la CCK tiene *parte* de actividad de la gastrina. Los receptores CCK_A son selectivos para la CCK, mientras que los receptores CCK_B son igualmente sensibles a la CCK y a la gastrina. El fragmento mínimo de CCK necesario para su actividad biológica es el **heptapéptido C-terminal** (7 aminoácidos [CCK-7]).

Las **células I** de la mucosa duodenal y yeyunal segregan la CCK en respuesta a dos tipos de estímulos fisiológicos: (1) monoglicéridos y ácidos grasos (pero no triglicéridos), y (2) péptidos pequeños y aminoácidos. Estos estímulos alertan a las células I de la presencia de alimento con grasas y proteínas, los cuales deben ser digeridos y absorbidos. La CCK garantizará a continuación que se segreguen las enzimas pancreáticas y las sales biliares adecuadas para facilitar la digestión y la absorción.

La **CCK desempeña cinco acciones** fundamentales, cada una de las cuales contribuye al proceso global de la digestión y la absorción de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono.

- **Contracción de la vesicular biliar** con relajación simultánea del esfínter de Oddi que expulsa bilis desde la vesícula biliar hacia el lumen del intestino delgado. La bilis es imprescindible para la emulsión y la solubilización de los lípidos de la dieta.
- **Secreción de enzimas pancreáticas.** Las lipasas pancreáticas digieren los lípidos ingeridos a ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol para que todos ellos puedan absorberse. La amilasa pancreática digiere a los hidratos de carbono y las proteasas pancreáticas digieren a las proteínas.
- **Secreción de bicarbonato (HCO_3^-) desde el páncreas.** Esta no es una acción fundamental de la CCK, pero potencia los efectos de la secretina sobre la secreción de HCO_3^-.
- **Crecimiento del páncreas exocrino y de la vesícula biliar.** Dado que los órganos diana principales de la CCK son el páncreas exocrino y la vesícula biliar, es lógico que la CCK desempeñe también efectos tróficos sobre estos órganos.
- **Inhibición del vaciado gástrico.** La CCK inhibe o ralentiza el vaciado gástrico y *prolonga el tiempo de vaciado gástrico*. Esta acción es fundamental para el proceso de la digestión y la absorción de las grasas, para el que se requiere un tiempo considerable. La CCK ralentiza el aporte de quimo (alimento parcialmente digerido) desde el estómago hasta el intestino delgado, garantizando que haya el tiempo suficiente para los pasos de digestión y absorción posteriores.

Secretina

La secretina es un péptido de 27 aminoácidos cuya estructura es homóloga al glucagón; es miembro de la familia de la secretina-glucagón (fig. 8-6). Catorce de los 27 aminoácidos de la secretina son idénticos y están en la misma posición que en la molécula de glucagón. A diferencia de la gastrina y la CCK, que disponen de fragmentos activos, se necesitan los 27 aminoácidos de la secretina para que pueda desempeñar su actividad biológica. Para desarrollar su actividad, la totalidad de la molécula de secretina debe plegarse en su estructura terciaria, una hélice α.

La secretina es segregada por las **células S** (células de secretina) del duodeno en respuesta a la presencia de H^+ y ácidos grasos en el lumen del intestino delgado. De este modo, la secreción de secretina se inicia cuando el contenido de ácido gástrico ($pH < 4,5$) llega al intestino delgado.

La función de la secretina es promover la secreción de **HCO_3^- pancreático y biliar,** el cual, a continuación, neutraliza los H^+ en el lumen del intestino delgado. La neutralización de los iones H^+ es esencial para la digestión de las grasas; las lipasas pancreáticas tienen un pH óptimo entre 6 y 8, y se inactivan o se desnaturalizan cuando el pH es menor de 3. La secretina inhibe también los efectos de la gastrina sobre las células parietales (secreción de H^+ y crecimiento).

Péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa

El péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), un péptido de 42 aminoácidos, también es un miembro de la familia secretina-glucagón (v. fig. 8-6). El GIP tiene 9 aminoácidos en común con la secretina y 16 aminoácidos en común con el glucagón. Dada esta homología, los valores farmacológicos de GIP son responsables de la mayoría de las acciones de la secretina.

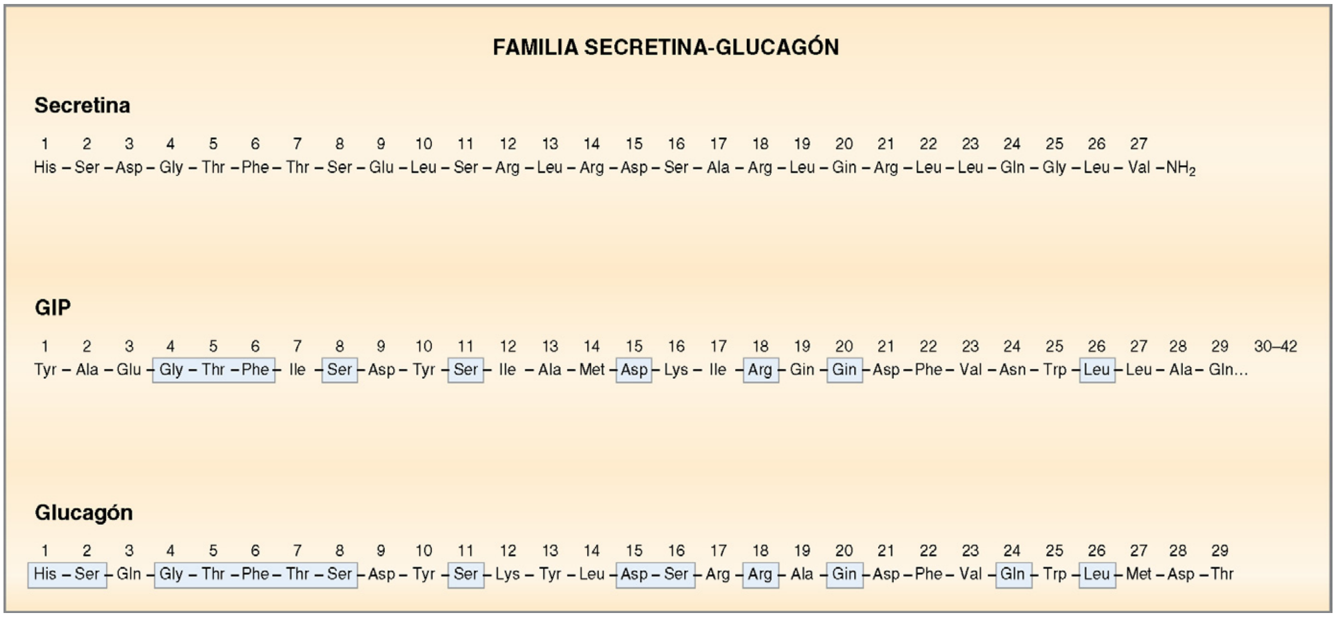

FAMILIA SECRETINA-GLUCAGÓN
Secretina
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
His – Ser – Asp – Gly – Thr – Phe – Thr – Ser – Glu – Leu – Ser – Arg – Leu – Arg – Asp – Ser – Ala – Arg – Leu – Gln – Arg – Leu – Leu – Gln – Gly – Leu – Val – NH2
GIP
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30–42
Tyr – Ala – Glu – Gly – Thr – Phe – Ile – Ser – Asp – Tyr – Ser – Ile – Ala – Met – Asp – Lys – Ile – Arg – Gln – Gln – Asp – Phe – Val – Asn – Trp – Leu – Leu – Ala – Gln...
Glucagón
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
His – Ser – Gln – Gly – Thr – Phe – Thr – Ser – Asp – Tyr – Ser – Lys – Tyr – Leu – Asp – Ser – Arg – Arg – Ala – Gln – Asp – Phe – Val – Gln – Trp – Leu – Met – Asp – Thr

Figura 8-6 Estructuras de la secretina, el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) y el glucagón. Los *fragmentos con fondo azul* (aminoácidos) muestran las porciones del GIP y el glucagón que son homólogas a las de la secretina.

Las células K de la mucosa duodenal y yeyunal segregan el GIP. Es la única hormona gastrointestinal cuya secreción se produce en respuesta a los tres tipos de nutrientes: glucosa, aminoácidos y ácidos grasos.

El principal efecto fisiológico del GIP es la **estimulación de la secreción de insulina** desde las células β pancreáticas. Esta acción explica el hecho de que una sobrecarga oral de glucosa sea utilizada por las células más rápidamente que una sobrecarga de glucosa equivalente por vía intravenosa. La glucosa oral estimula la secreción de GIP, que a su vez estimula la secreción de insulina (además del efecto estimulador directo de la glucosa absorbida sobre las células β). La glucosa administrada por vía intravenosa estimula la secreción de insulina sólo por la acción directa sobre las células β. La otra acción del GIP es la inhibición de la **secreción gástrica de H^+.**

Hormonas candidatas

En el tracto gastrointestinal también se segregan hormonas candidatas o putativas. Se consideran hormonas *candidatas* porque no cumplen uno o más de los criterios para ser catalogadas como hormonas gastrointestinales «oficiales».

La **motilina** es un péptido de 22 aminoácidos y no es miembro de la familia gastrina-CCK ni de la familia secretina-glucagón. Se segrega desde la porción alta del duodeno durante los períodos de ayuno. Parece que la motilina aumenta la motilidad gastrointestinal y, más concretamente, para iniciar los **complejos mioeléctricos interdigestivos** que se producen a intervalos de 90 min.

El **polipéptido pancreático** es un péptido de 36 aminoácidos segregado por el páncreas en respuesta a la ingestión de hidratos de carbono, proteínas o lípidos. Se sabe que inhibe la secreción pancreática de HCO_3^- y enzimas, aunque su función fisiológica no se conoce bien.

El **enteroglucagón** es liberado por las células intestinales en respuesta a la disminución en la concentración de glucosa en sangre. A continuación se dirige al hígado para aumentar la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

SUSTANCIAS PARACRINAS

Al igual que sucede con las hormonas gastrointestinales, las sustancias paracrinas se sintetizan en las células endocrinas del tracto gastrointestinal. No entran en la circulación sistémica, sino que *actúan localmente,* alcanzando sus células diana difundiéndose a distancias cortas.

La **somatostatina** se segrega desde las células D (tanto endocrinas como paracrinas) de la mucosa gastrointestinal como respuesta a una disminución del pH intraluminal. A su vez, la somatostatina *inhibe* la secreción de otras hormonas gastrointestinales y la secreción gástrica de H^+. Además de estas funciones paracrinas en el tracto gastrointestinal, la somatostatina se segrega desde el hipotálamo y las células delta (δ) del páncreas endocrino.

La **histamina** se segrega desde las células de tipo endocrino de la mucosa gastrointestinal, y concretamente desde la región gástrica que segrega H^+. Junto con la gastrina y la ACh, la histamina estimula la secreción de H^+ desde las células parietales gástricas.

SUSTANCIAS NEUROCRINAS

Las sustancias neurocrinas se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas gastrointestinales. Un potencial de acción en la neurona provoca la liberación de sustancias neurocrinas que difunden a través de las sinapsis e interactúan con receptores situados en la célula postsináptica.

En la tabla 8-1 se resumen las sustancias neurocrinas, tanto sustancias no peptídicas como ACh y noradrenalina, y péptidos como PIV, GIP, encefalinas, neuropéptido Y y sustancia P. Las sustancias neurocrinas mejor conocidas son la ACh (liberada desde las neuronas colinérgicas) y la noradrenalina (liberada desde las neuronas adrenérgicas). El resto de sustancias neurocrinas se libera desde las neuronas parasimpáticas no colinérgicas (también denominadas neuronas peptidérgicas).

Motilidad

La motilidad es un término general que se refiere a la contracción y relajación de las paredes y los esfínteres del tracto gastrointestinal. La motilidad tritura, mezcla y fragmenta el alimento ingerido preparándolo para la digestión y la absorción, y a continuación lo impulsa a lo largo del tracto gastrointestinal.

La totalidad del tejido contráctil del tracto gastrointestinal es músculo liso, *salvo* en la faringe, el tercio superior del esófago y el esfínter anal externo, que es músculo estriado. El músculo liso del tracto gastrointestinal es un **músculo liso unitario,** en el que las células están acopladas eléctricamente a través de vías de baja resistencia denominadas **uniones comunicantes.** Las uniones comunicantes permiten una propagación rápida de los potenciales de acción de una célula a la otra para permitir una contracción coordinada y uniforme.

Los músculos circular y longitudinal del tracto gastrointestinal cumplen funciones diferentes. Cuando se contrae el **músculo circular,** se acorta un anillo de músculo liso, con lo que disminuye el diámetro de dicho segmento. Cuando se contrae el **músculo longitudinal,** se acorta en dirección longitudinal, con lo que disminuye la longitud de dicho segmento.

Las contracciones del músculo liso gastrointestinal pueden ser fásicas o tónicas. Las **contracciones fásicas** son contracciones periódicas seguidas de relajación. Se detectan en el esófago, el antro gástrico y el intestino delgado, tejidos todos ellos implicados en la mezcla y la propulsión. Las **contracciones tónicas** mantienen un grado de contracción o tono constante sin períodos regulares de relajación. Se observan en la región oral (superior) del estómago y en la parte inferior del esófago, la válvula ileocecal y el esfínter anal interno.

ONDAS LENTAS

Como sucede en todos los músculos, la contracción en el músculo liso gastrointestinal está precedida de actividad eléctrica, es decir, de potenciales de acción. Las ondas lentas son una característica exclusiva de la actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal. *No se trata de potenciales de acción,* sino más bien **despolarizaciones y repolarizaciones oscilantes** del potencial de membrana de las células del músculo liso (fig. 8-7). Durante la fase de despolarización de la onda lenta, el potencial de membrana se vuelve menos negativo y se desplaza hacia el umbral; durante la fase de repolarización, el potencial de membrana se vuelve más negativo y se aleja del umbral. Si en la fase de meseta o en el punto máximo de la onda lenta el potencial de membrana se despolariza hasta llegar al umbral, se producirá el potencial de acción «en la parte más alta» de la onda lenta. Por ejemplo, las ondas lentas que se muestran en la figura 8-7 alcanzan el umbral y dan lugar a descargas (brotes) de 6 potenciales de acción en la fase de meseta. Al igual que en otros tipos de músculo, la respuesta mecánica (contracción o tensión) sucede a la respuesta eléctrica. Obsérvese en la figura 8-7 que la contracción o tensión aparece ligeramente después que la descarga (del brote) de potenciales de acción.

- **Frecuencia de las ondas lentas.** El ritmo intrínseco o frecuencia de las ondas lentas varía a lo largo del tracto gastrointestinal, desde 3 a 12 ondas lentas por minuto. Cada porción del tracto gastrointestinal posee una frecuencia característica, de modo que el estómago es el que presenta la frecuencia más baja (3 ondas lentas por minuto) y el duodeno el que presenta la frecuencia más elevada (12 ondas lentas por minuto). La frecuencia de las ondas lentas determina la frecuencia de los potenciales de acción, y por tanto, establece la frecuencia de las contracciones. Los potenciales de acción no pueden aparecer a menos que las ondas lentas lleven el potencial de membrana hasta el umbral. La frecuencia característica de las ondas lentas no está influida por aferencias nerviosas u hormonales, aunque la actividad nerviosa y la hormonal modulan la producción de los potenciales de acción y la fuerza de las contracciones.
- **Origen de las ondas lentas.** Parece que las ondas lentas se originan en las **células intersticiales de Cajal,** que abundan en el plexo mientérico. En las células intersticiales de Cajal se producen despolarizaciones y repolarizaciones cíclicas que se propagan rápidamente hasta el músculo liso adyacente a través de uniones comunicantes de baja resistencia. Al igual que el nodo sinoauricular es el marcapasos del corazón, las células intersticiales de Cajal pueden considerarse como los **marcapasos** del músculo liso gastrointestinal. En cada región del tracto gastrointestinal, el marcapasos determina la frecuencia de las ondas lentas, lo que determina el ritmo al que pueden producirse los potenciales de acción y las contracciones.
- **Mecanismo de las ondas lentas.** La fase despolarizante de la onda lenta se debe a la apertura cíclica de los canales de calcio (Ca^{2+}), lo que produce una corriente de entrada de Ca^{2+} que despolariza a la membrana celular. Los canales de Ca^{2+} se abren durante la fase de meseta, dando lugar a una corriente de entrada de Ca^{2+} que mantiene el potencial de membrana en un valor despolarizado. La fase de repolarización de la onda lenta se debe a la apertura de los canales de potasio (K^+), lo que produce una corriente de salida de K^+ que repolariza la membrana celular.
- **Relación entre las ondas lentas, los potenciales de acción y la contracción.** Las ondas lentas producen

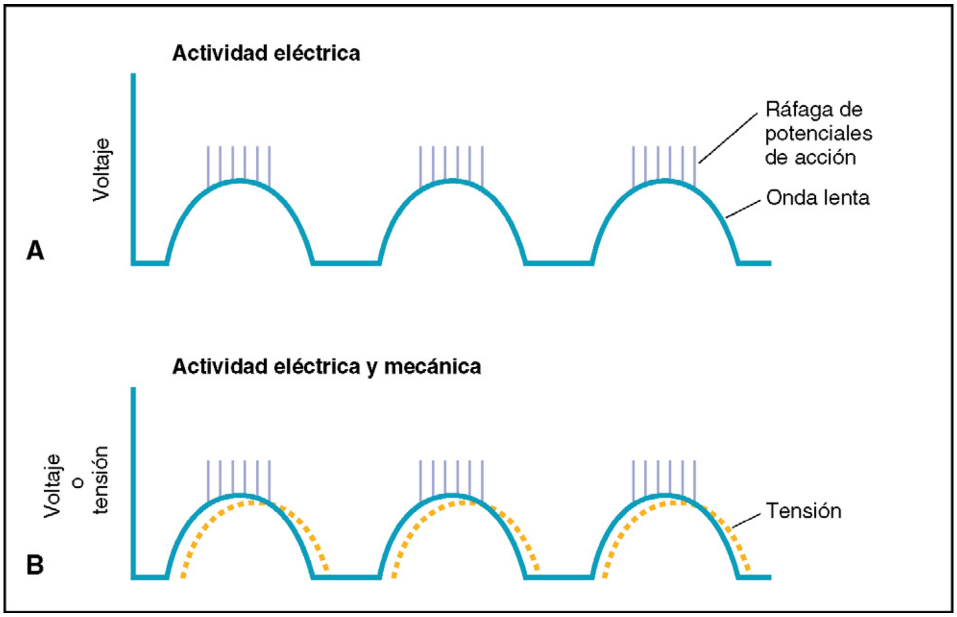


Figura 8-7 Ondas lentas del tracto gastrointestinal superpuestas a los potenciales de acción y la contracción. Una ráfaga de potenciales de acción va seguida de contracción. **A,** actividad eléctrica; **B,** actividad eléctrica y mecánica.

una contracción débil en el músculo liso gastrointestinal, incluso aunque se trate de ondas por debajo del umbral. De este modo, aunque no aparezcan potenciales de acción, el músculo liso no está relajado por completo, sino que muestra contracciones basales o **contracciones tónicas.** Sin embargo, si las ondas lentas despolarizan el potencial de membrana hasta el umbral, pueden aparecer potenciales de acción en la parte alta de las ondas lentas seguidas de contracciones mucho más potentes, o **contracciones fásicas.** Cuanto mayor sea el número de potenciales de acción en la parte alta de las ondas lentas, mayor será la contracción fásica. A diferencia del músculo esquelético (donde cada potencial de acción va seguido de una contracción o una fasciculación independiente), en el músculo liso los potenciales de acción no van seguidos de contracciones independientes; en su lugar, las fasciculaciones se suman en una contracción larga (v. fig. 8-7B).

MASTICACIÓN Y DEGLUCIÓN

La masticación y la deglución son los primeros pasos para la digestión y la absorción de los alimentos ingeridos.

Masticación

La masticación cumple tres funciones: (1) Mezcla los alimentos con la saliva, lubricándolos para facilitar su deglución. (2) Reduce el tamaño de las partículas alimenticias, facilitando su deglución (aunque el tamaño de las partículas deglutidas carece de efecto sobre el proceso digestivo). (3) Mezcla los hidratos de carbono ingeridos con la amilasa salival para iniciar la digestión de los carbohidratos.

La masticación tiene componentes voluntarios e involuntarios. En el componente involuntario intervienen reflejos desencadenados por la presencia de alimento en la boca. La información sensitiva es transmitida desde los mecanorreceptores de la boca hasta el **tronco encefálico,** que dirige un patrón oscilatorio reflejo de actividad de los músculos de la masticación. La masticación voluntaria puede vencer a la masticación refleja o involuntaria en cualquier momento.

Deglución

La deglución se inicia voluntariamente en la boca, pero después queda bajo un control involuntario o reflejo. La porción refleja está controlada por el **centro de la deglución,** que está en la **médula.** La información sensitiva (p. ej., presencia de alimento en la boca) es detectada por receptores somatosensitivos localizados cerca de la faringe. Esta información sensitiva o aferente es transportada hasta el centro de la deglución medular a través de los nervios vago y glosofaríngeo. La médula coordina la información sensitiva y dirige las eferencias motoras hasta el músculo estriado de la faringe y el tercio superior del esófago (fig. 8-8).

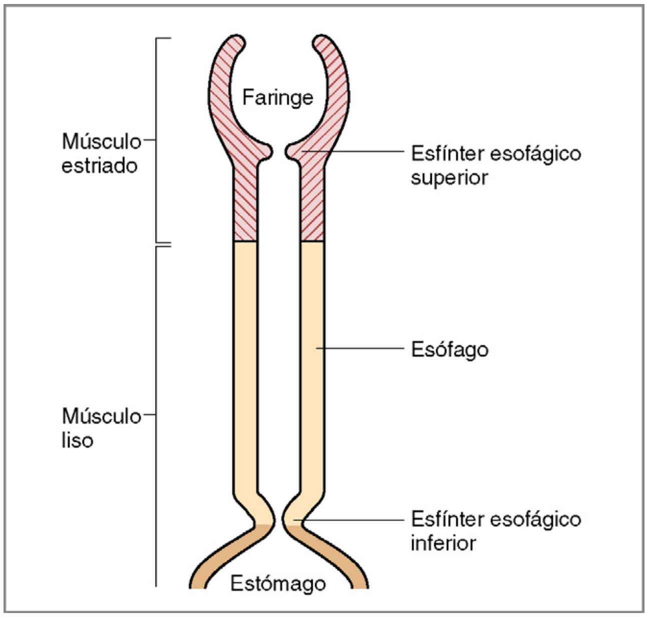


Figura 8-8 **Estructuras de la porción alta del tracto gastrointestinal.** La faringe, el esfínter esofágico superior y el tercio superior del esófago están compuestos de músculo estriado. Los dos tercios inferiores del esófago y el esfínter esofágico inferior están compuestos de músculo liso.

La deglución consta de tres fases: oral, faríngea y esofágica. La fase oral es voluntaria, mientras que las fases faríngea y esofágica están controladas por reflejos.

- **Fase oral.** Se inicia cuando la lengua fuerza el bolo alimenticio hacia la parte posterior, la faringe, que contiene una gran cantidad de receptores somatosensitivos. Como ya se ha señalado antes, la activación de estos receptores inicia el reflejo de deglución involuntario en la médula.
- **Fase faríngea.** La finalidad de la fase faríngea es impulsar el bolo alimenticio desde la boca, y a través de la faringe, hasta el esófago siguiendo los pasos siguientes: (1) El paladar blando es traccionado hacia arriba, creando un paso estrecho para que el alimento se desplace hacia la faringe y no pueda refluir hacia la nasofaringe. (2) La epiglotis se desplaza para tapar la apertura de la laringe, y ésta se desplaza hacia arriba contra la epiglotis para impedir que el alimento entre en la tráquea. (3) El esfínter esofágico superior se relaja, permitiendo que el alimento avance desde la faringe hacia el esófago. (4) En la faringe se inicia una onda peristáltica de contracción que propulsa al bolo alimenticio a través del esfínter abierto. La respiración se inicia durante la fase faríngea de la deglución.
- **Fase esofágica.** La fase esofágica de la deglución está controlada en parte por el reflejo de la deglución y en parte por el sistema nervioso entérico. En la fase esofágica, el alimento es propulsado a través del esófago hasta el estómago. Una vez que el bolo ha pasado a través del esfínter esofágico superior en la fase faríngea, el reflejo de la deglución cierra el esfínter,

de modo que se impide el reflujo hacia la faringe. Una **onda peristáltica primaria,** coordinada también por el reflejo de la deglución, viaja por el esófago (v. la descripción del peristaltismo), impulsando el alimento a lo largo del esófago. Si la onda peristáltica primaria no vacía el esófago de alimento se inicia una **onda peristáltica secundaria** gracias a la distensión continuada del esófago. La onda secundaria, determinada por el sistema nervioso entérico, comienza en el foco de la distensión y discurre en sentido descendente.

MOTILIDAD ESOFÁGICA

La finalidad de la motilidad en el esófago es propulsar el bolo alimenticio desde la faringe hasta el estómago (v. fig. 8-8). Hay un solapamiento entre la fase esofágica de la deglución y la motilidad esofágica. La vía que sigue el bolo alimenticio a través del esófago es la siguiente:

1. El **esfínter esofágico superior** se abre mediante el reflejo de la deglución, permitiendo que el bolo alimenticio se mueva desde la faringe al esófago. Este esfínter se cierra una vez que el bolo penetra en el esófago, lo que impide que el alimento refluya hacia la faringe.
2. Una **contracción peristáltica primaria,** mediada también por el reflejo de la deglución, consta de una serie de contracciones secuenciales coordinadas (fig. 8-9). A medida que se va contrayendo cada segmento del esófago, se crea una zona de mayor presión inmediatamente detrás del bolo alimenticio, que lo empuja por el esófago en sentido descendente. Cada contracción secuencial empuja aún más el bolo. Esta acción se acelera por la acción de la **gravedad** si la persona está en sedestación o en bipedestación.
3. A medida que la onda peristáltica y el bolo alimenticio van acercándose al esfínter esofágico inferior, el esfínter se abre. La apertura del **esfínter esofágico inferior** está mediada por fibras peptidérgicas en el nervio vago que liberan **PIV** como neurotransmisor. El PIV relaja el músculo liso del esfínter esofágico inferior.

   Al mismo tiempo, también se relaja la región oral del estómago, un fenómeno que se denomina **relajación receptiva.** Ésta reduce la presión en la porción oral del estómago y facilita el movimiento del bolo en el interior del estómago. El esfínter esofágico inferior se contrae en cuanto el bolo penetra en la región oral del estómago, recuperando su tono en reposo alto. En este tono de reposo, la presión en el esfínter es mayor que la presión en el esófago o en la porción oral del estómago.
4. Si la contracción peristáltica primaria no vacía el esófago de comida, una **onda peristáltica secundaria** mediada por el sistema nervioso entérico limpia el esófago de cualquier resto alimenticio. La contracción peristáltica secundaria comienza en el punto de distensión y se dirige en sentido descendente.

La **localización intratorácica del esófago** plantea un problema interesante (sólo la porción inferior del esófago se encuentra en el abdomen). La localización torácica significa que la presión intraesofágica es igual a la presión intratorácica, la que es inferior a la presión atmosférica. Significa también que la presión intraesofágica es menor que la presión abdominal. Esta presión intraesofágica menor genera dos problemas: mantener el aire fuera del esófago en el extremo superior y mantener el contenido gástrico ácido fuera del extremo inferior. Es responsabilidad del esfínter esofágico superior prevenir la entrada de aire en el esófago, mientras que la del esfínter esofágico inferior es impedir que el contenido gástrico ácido penetre en la porción inferior del esófago. Tanto el esfínter esofágico superior como el inferior están cerrados,

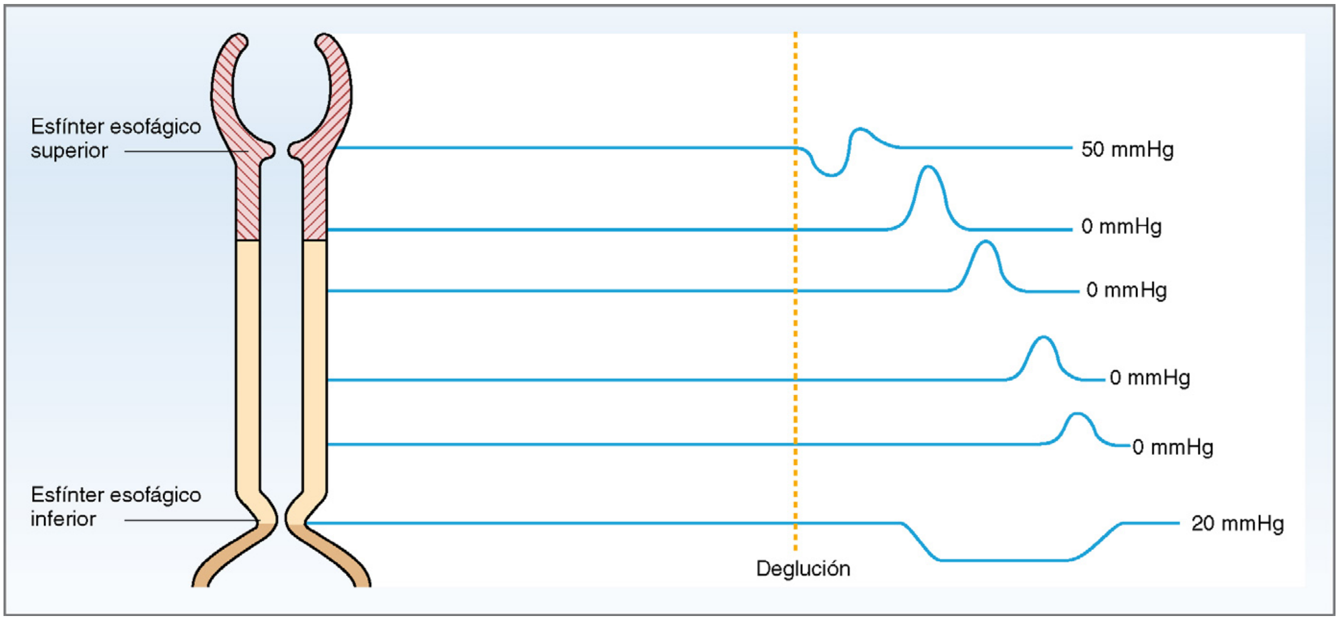


Figura 8-9 Presiones en el esófago durante la deglución.

salvo cuando el alimento está pasando desde la faringe al esófago o desde el esófago al estómago. Los procesos en los que aumenta la presión intraabdominal (p. ej., embarazo u obesidad mórbida) pueden provocar **reflujo gastroesofágico,** en el cual el contenido del estómago refluye hacia el esófago.

MOTILIDAD GÁSTRICA

La motilidad gástrica consta de tres fases: (1) Relajación de la región oral del estómago para recibir el bolo alimenticio desde el esófago. (2) Contracciones para reducir el tamaño del bolo y mezclarlo con las secreciones gástricas para iniciar la digestión. (3) Vaciamiento gástrico que propulsa el quimo hacia el interior del intestino delgado. El ritmo de tránsito del quimo hacia el intestino delgado está regulado hormonalmente para garantizar que haya suficiente tiempo para la digestión y la absorción de los nutrientes en el intestino delgado.

Estructura e inervación del estómago

El estómago tiene tres capas de músculo: una capa longitudinal externa, una circular media y una oblicua interna exclusiva del estómago. El grosor de la pared muscular aumenta desde la porción proximal del estómago hasta la distal.

El estómago tiene una inervación extrínseca por parte del sistema nervioso autónomo y una inervación intrínseca procedente de los plexos mientérico y submucoso. El plexo mientérico que inerva al estómago recibe inervación parasimpática a través del nervio vago e inervación simpática a través de las fibras que se originan en el ganglio celíaco.

En la figura 8-10 se muestran las tres divisiones anatómicas del estómago: **fondo, cuerpo y antro.** En función de las diferencias de motilidad, el estómago puede dividirse también en dos regiones: oral y caudal. La **región oral** es la proximal y contiene el fondo y la porción proximal del cuerpo, y su pared es delgada. La **región caudal** es distal, contiene la porción distal del cuerpo y el antro y su pared es gruesa para producir contracciones mucho más fuertes que la región oral. Las contracciones de la región caudal mezclan el alimento y lo impulsan hacia el intestino delgado.

Relajación receptiva

La región oral del estómago tiene una pared muscular fina. Su finalidad es recibir el bolo alimenticio. Como ya se ha indicado antes acerca de la motilidad esofágica, la distensión de la porción inferior del esófago por el alimento relaja el esfínter esofágico inferior y, de forma simultánea, relaja la porción oral del estómago en un fenómeno denominado **relajación receptiva.** Este fenómeno reduce la presión e incrementa el volumen de la porción oral del estómago, el cual, en su estado relajado, puede acomodar hasta 1,5 l de alimentos.

La relajación receptiva es un **reflejo vagovagal,** lo que significa que el nervio vago transporta fibras tanto aferentes como eferentes del reflejo. Los mecanorreceptores detectan la distensión del estómago y transmiten dicha información al SNC a través de neuronas sensitivas. A continuación, el SNC envía información eferente a la pared del músculo liso del estómago oral, relajándolo. El neurotransmisor liberado desde las fibras nerviosas vagales peptidérgicas posganglionares es el **PIV.** La vagotomía elimina la relajación receptiva.

Mezcla y digestión

La región caudal del estómago tiene una pared muscular gruesa y provoca contracciones imprescindibles para mezclar y digerir el alimento. Estas contracciones rompen el alimento en trozos más pequeños y lo mezcla con

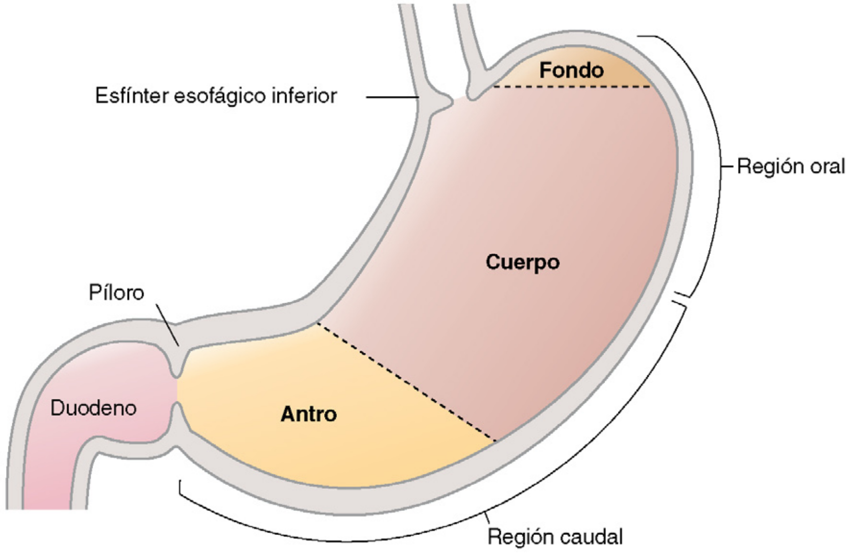


Figura 8-10 Representación esquemática en la que se muestran las tres divisiones principales del estómago: fondo, cuerpo y antro. La región oral abarca al fondo y la parte superior del cuerpo. La región caudal abarca a la porción inferior del cuerpo y al antro.

las secreciones gástricas para comenzar el proceso de la digestión.

Las ondas de la contracción comienzan en la zona intermedia del cuerpo del estómago y se mueven en sentido distal a lo largo de la zona caudal del estómago. Son contracciones enérgicas cuya fuerza aumenta a medida que van acercándose al píloro. Las contracciones mezclan el contenido gástrico y propulsan periódicamente una porción del contenido gástrico a través del píloro hacia el duodeno. Sin embargo, gran parte del quimo no es introducido inmediatamente en el duodeno, ya que la onda de contracción también cierra el píloro. Por tanto, la mayor parte del contenido gástrico se propulsa de vuelta hacia el estómago para seguir mezclándose y reducir aún más el tamaño de las partículas en un proceso que se denomina **retropulsión.**

La frecuencia de las **ondas lentas** en la porción caudal del estómago oscila entre 3 y 5 por minuto. Recuérdese que las ondas lentas llevan al potencial de membrana hasta el umbral, de modo que pueden producirse potenciales de acción. Como la frecuencia de las ondas lentas establece la frecuencia máxima de los potenciales de acción y de las contracciones, la porción caudal del estómago se contrae entre 3 y 5 veces por minuto.

Aunque las aferencias nerviosas y hormonales *no* influyen sobre la frecuencia de las ondas lentas, *sí* lo hacen en la frecuencia de los potenciales de acción y en la fuerza de la contracción. La **estimulación parasimpática** y las hormonas (gastrina y motilina) *incrementan* la frecuencia de los potenciales de acción y la fuerza de las contracciones gástricas. La **estimulación simpática** y las hormonas secretina y GIP *reducen* la frecuencia de los potenciales de acción y la fuerza de las contracciones.

Durante el ayuno hay contracciones gástricas periódicas denominadas **complejos mioeléctricos migratorios,** cuyo mediador es la **motilina.** Estas contracciones se producen a intervalos de 90 min y su finalidad es limpiar el estómago de cualquier residuo de las comidas anteriores.

Vaciamiento gástrico

Después de una comida, el estómago contiene aproximadamente 1,5 l entre sólidos, líquidos y secreciones gástricas. El vaciamiento del contenido gástrico hacia el duodeno tarda unas 3 h. El ritmo del vaciamiento gástrico debe estar estrechamente regulado para que haya el tiempo suficiente para neutralizar el contenido gástrico de H^+ en el duodeno y que haya tiempo suficiente para la digestión y la absorción de los nutrientes.

Los líquidos se vacían más rápidamente que los sólidos y el contenido isotónico se vacía con más rapidez que el contenido hipotónico o hipertónico. Para poder entrar en el duodeno, el tamaño de los sólidos debe reducirse hasta partículas de 1 mm^3 o menos; la retropulsión en el estómago continúa hasta que las partículas sólidas son reducidas hasta el tamaño necesario.

Dos factores importantes ralentizan o inhiben el vaciamiento gástrico (es decir, *aumento del tiempo del vaciamiento gástrico*): la presencia de grasas y la presencia de protones (iones H^+ [pH bajo]) en el duodeno. El efecto de las **grasas** está mediado por la **CCK,** que es segregada cuando los ácidos grasos llegan al duodeno. A su vez, la CCK ralentiza el vaciamiento gástrico, asegurándose de que el contenido gástrico pasa lentamente al duodeno y proporcionando el tiempo suficiente para que las grasas se absorban y se digieran. El efecto de los iones **H^+** está mediado por reflejos en el **sistema nervioso entérico.** Los receptores de H^+ en la mucosa duodenal detectan el pH bajo del contenido intestinal y transmiten la información al músculo liso gástrico a través de interneuronas en el plexo mientérico. Este reflejo garantiza también que el contenido gástrico pase lentamente al duodeno, permitiendo el tiempo necesario para la neutralización de los iones H^+ por parte del HCO_3^- pancreático, aparte de ser necesario para un funcionamiento óptimo de las enzimas pancreáticas.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Las funciones del intestino delgado son la digestión y la absorción de los nutrientes. En este contexto, la motilidad del intestino delgado tiene como finalidad mezclar el quimo con las enzimas digestivas y con las secreciones pancreáticas, exponer los nutrientes a la mucosa intestinal para la absorción y propulsar el quimo no absorbido a lo largo del intestino delgado en dirección al intestino grueso.

Al igual que sucede en otros músculos lisos gastrointestinales, en el intestino delgado la frecuencia de las **ondas lentas** determina el ritmo con el que se producen los potenciales de acción y las contracciones. Las ondas lentas son más frecuentes en el duodeno (12 ondas por minuto) que en el estómago. En el íleon, la frecuencia de las ondas lentas es ligeramente menor (9 ondas por minuto). Al igual que sucede en el estómago, las contracciones (denominadas **complejos mioeléctricos migratorios**) aparecen cada 90 min para limpiar el intestino delgado de cualquier residuo de quimo.

La inervación del intestino delgado es parasimpática y simpática. La inervación parasimpática se produce a través del nervio vago, mientras que la inervación simpática tiene lugar a través de fibras que se originan en los ganglios celíaco y mesentérico superior. La estimulación **parasimpática** *aumenta* la contracción del músculo liso intestinal, mientras que la actividad **simpática** *disminuye* la contracción. Aunque muchos de los nervios parasimpáticos son colinérgicos (es decir, liberan ACh), algunos de los nervios parasimpáticos liberan otras sustancias neurocrinas (esto es, son peptidérgicas). Entre las sustancias neurocrinas liberadas desde las neuronas peptidérgicas parasimpáticas del intestino delgado están el PIV, las encefalinas y la motilina.

Hay dos patrones de contracciones en el intestino delgado: contracciones de segmentación y peristálticas. Cada patrón está coordinado por el **sistema nervioso entérico** (fig. 8-11).

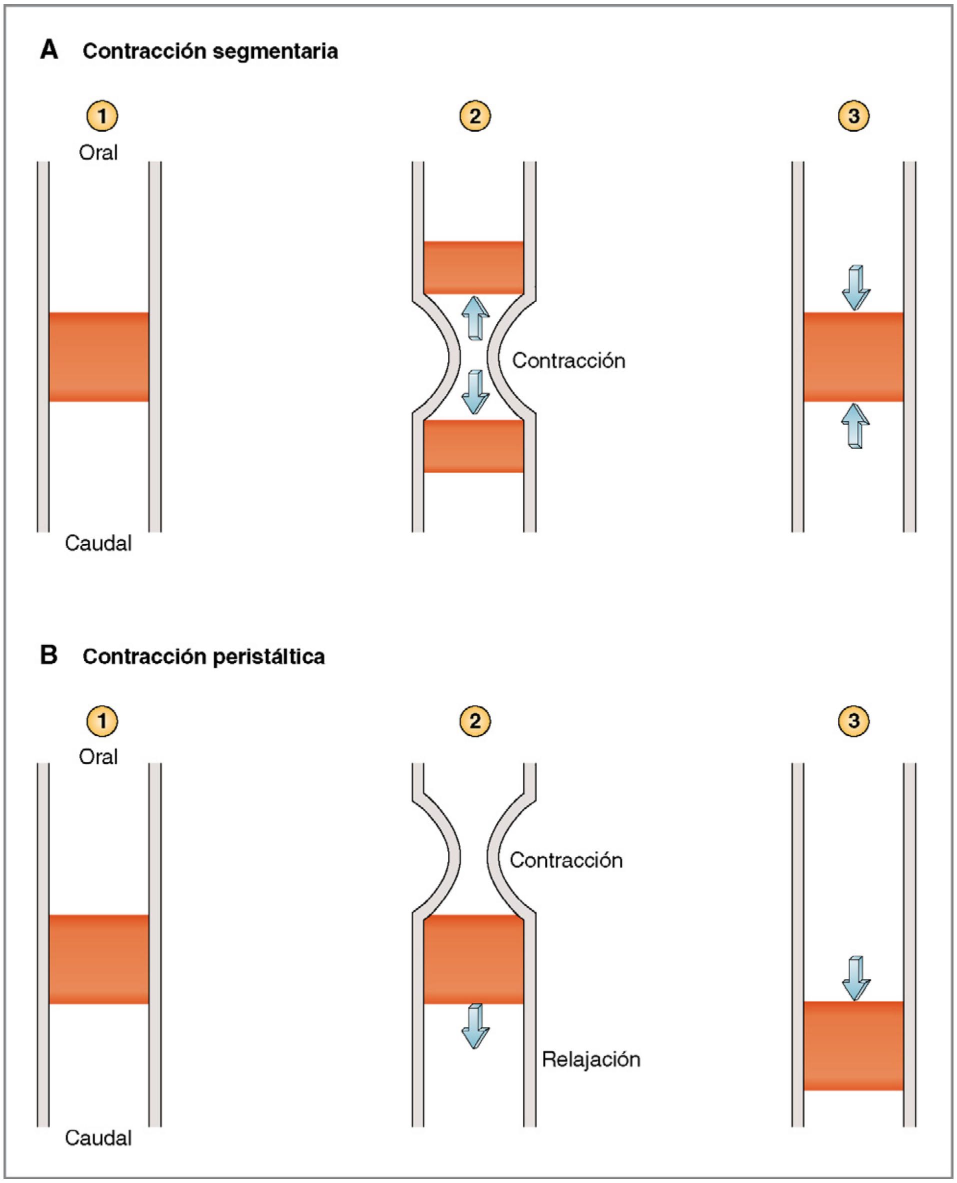


Figura 8-11 Comparación de las contracciones segmentarias (A) y las contracciones peristálticas (B) en el intestino delgado. Las contracciones segmentarias mezclan el quimo. El peristaltismo desplaza el quimo en dirección caudal.

Contracciones de segmentación

Las contracciones de segmentación sirven para **mezclar el quimo** y exponerlo a las enzimas y las secreciones pancreáticas, como se muestra en la figura 8-11A. El paso 1 muestra un bolo de quimo en el lumen intestinal. Una porción del intestino delgado se contrae, dividiendo el quimo y enviándolo tanto en dirección caudal como oral (paso 2). A continuación dicha porción intestinal se relaja, permitiendo que el bolo de quimo que se dividió vuelva a juntarse (paso 3). Este movimiento hacia atrás y hacia delante tiene como finalidad mezclar el quimo, pero no produce un movimiento anterógrado a lo largo del intestino delgado.

Contracciones peristálticas

A diferencia de las contracciones de segmentación, que están diseñadas para mezclar el quimo, las contracciones peristálticas están diseñadas para **propulsar el quimo** a lo largo del intestino delgado en dirección al intestino grueso (v. fig. 8-11B). El paso 1 muestra un bolo de quimo. Se produce una contracción en un punto situado proximalmente al bolo (por detrás); simultáneamente se relaja la porción del intestino situada caudalmente al bolo (enfrente; paso 2). El quimo es propulsado a continuación en dirección caudal. Se produce una onda de contracciones peristálticas en el intestino delgado en dirección descendente, repitiéndose la secuencia de contracciones por detrás del bolo y de relajación por delante de él, con lo que el bolo de quimo se desplaza hacia delante (paso 3). Los neurotransmisores que intervienen en la contracción oral son la ACh y la sustancia P, mientras que los neurotransmisores que participan en la relajación caudal son el PIV y el óxido nítrico.

Vómitos

En la médula hay un **centro del vómito** que coordina dicho reflejo. La información aferente llega al centro del vómito desde el sistema vestibular, la zona posterior de la garganta, el tracto gastrointestinal y la zona emetógena de quimiorreceptores en el cuarto ventrículo.

Durante el **reflejo del vómito** (emetógeno) se producen secuencialmente los fenómenos siguientes: **peristaltismo inverso** que comienza en el intestino delgado, relajación del estómago y del píloro, inspiración forzada para aumentar la presión abdominal, relajación del esfínter esofágico inferior y expulsión forzada del contenido gástrico y, en ocasiones, duodenal. Cuando se producen **arcadas,** el esfínter esofágico superior permanece cerrado y, como el esfínter esofágico inferior está abierto, el contenido gástrico regresa al estómago cuando la arcada ha terminado.

MOTILIDAD DEL INTESTINO GRUESO

El material que no se ha absorbido en el intestino delgado pasa al intestino grueso. El contenido del intestino grueso son las **heces,** que están destinadas a la excreción. El esfínter ileocecal se contrae una vez que el contenido del intestino delgado penetra en el ciego y en el colon proximal, impidiendo el reflujo hacia el íleon. El material fecal se mueve entonces desde el ciego por el colon (esto es, colon ascendente, transverso, descendente y sigmoide), hasta el recto y posteriormente hacia el canal anal.

Contracciones segmentarias

Las contracciones de segmentación se producen en el ciego y en el colon proximal. Al igual que en el intestino delgado, estas contracciones tienen la finalidad de mezclar el contenido del intestino grueso. Estas contracciones se asocian a segmentos saculares característicos denominados **haustras.**

Movimientos en masa

Los movimientos en masa se producen en el colon y su finalidad es mover el contenido del intestino grueso a lo largo de distancias largas, como desde el colon transverso hasta el colon sigmoideo. Los movimientos en masa se producen en cualquier punto del colon **1 a 3 veces al día.** El agua se absorbe en el colon distal, transformando al contenido fecal del colon en material semisólido e incrementando la dificultad para su desplazamiento. Un movimiento en masa final impulsa el contenido fecal hacia el recto, donde se almacena hasta que se produce la defecación.

Defecación

A medida que el recto va llenándose de heces, la pared de músculo liso del recto se contrae y el esfínter anal interno se relaja, es el denominado **reflejo rectoesfinteriano.** No obstante, la defecación no se producirá en ese momento, ya que el esfínter anal externo (compuesto de músculo estriado y bajo control voluntario) está contraído tónicamente. Sin embargo, cuando el recto llega al 25% de su capacidad se produce la necesidad de defecar. El esfínter anal externo se relaja voluntariamente cuando se juzga apropiado, el músculo liso del recto se contrae para generar presión y las heces son forzadas hacia el exterior a través del canal anal. La presión intraabdominal producida por la defecación puede incrementarse mediante una **maniobra de Valsalva** (espiración contra la glotis cerrada).

Reflejo gastrocólico

La distensión del estómago por el alimento incrementa la motilidad del colon y aumenta la frecuencia de los movimientos en masa en el intestino grueso. Este arco reflejo largo se denomina **reflejo gastrocólico,** tiene su rama aferente en el estómago y está mediado por el sistema nervioso parasimpático. La rama eferente del reflejo, que produce un aumento de la motilidad del colon, está mediada por hormonas como la CCK y la gastrina.

Secreción

La secreción consiste en la *adición* de líquidos, enzimas y moco al lumen del tracto gastrointestinal. Estas secreciones se producen en las glándulas salivales (saliva), las células de la mucosa gástrica (secreción gástrica), las células exocrinas del páncreas (secreción pancreática) y el hígado (bilis) (tabla 8-3).

SECRECIÓN SALIVAL

La saliva se produce en las glándulas salivales a un ritmo de 1 l al día y se segrega en la boca. Entre las **funciones de la saliva** están la digestión inicial de los almidones y los lípidos por las enzimas salivales, la dilución y el tamponamiento de los alimentos ingeridos, que de otro modo podrían ser nocivos, y la lubrificación con moco del alimento ingerido para facilitar su movimiento a lo largo del esófago.

Estructura de las glándulas salivales

Las tres glándulas salivales más importantes son las glándulas parótidas, las glándulas submandibulares y las glándulas sublinguales. Cada glándula es una estructura doble que produce saliva y la vierte a la boca a través de un conducto. Las **glándulas parótidas** están compuestas de células serosas y segregan un líquido acuoso compuesto de agua, iones y enzimas. **Las glándulas submaxilares y sublinguales** son glándulas mixtas y ambas tienen células serosas y mucosas. Las células serosas segregan un líquido acuoso, mientras que las células mucosas segregan glucoproteínas para la lubrificación.

Cada glándula salival tiene el aspecto de un «racimo de uvas», donde cada una de las uvas se corresponde con un único acino (fig. 8-12). El **acino** es el extremo ciego de un sistema de conductos ramificados revestido de células acinares. Las **células acinares** producen

Tabla 8-3 Resumen de las secreciones gastrointestinales

Secreción	Características de la secreción	Factores que aumentan la secreción	Factores que disminuyen la secreción
Saliva	$[HCO_3^-]$ alta $[K^+]$ alta Hipotónica α-amilasa y lipasa lingual	Parasimpático (predominante) Simpático	Sueño Deshidratación Atropina
Gástrica	HCl	Gastrina Acetilcolina Histamina	H^+ en el estómago Quimo en el duodeno Somatostatina Atropina Cimetidina Omeprazol
	Pepsinógeno Factor intrínseco	Parasimpático	
Pancreática	$[HCO_3^-]$ alta Isotónico	Secretina Colecistocinina (CCK) (potencia a la secretina) Parasimpático	
	Lipasa pancreática, amilasa, proteasas	CCK Parasimpático	
Bilis	Sales biliares Bilirrubina Fosfolípidos Colesterol	CCK (contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi) Parasimpático	Resección ileal

una saliva inicial compuesta de agua, iones, enzimas y moco. Esta saliva inicial discurre por un segmento corto denominado conducto intercalado y, a continuación, por un conducto estriado revestido de **células ductales.** Éstas modifican la saliva inicial para producir la saliva final al alterar las concentraciones de diversos electrolitos. Las **células mioepiteliales** están en los acinos y en los conductos intercalados. Las células mioepiteliales se contraen para verter saliva a la boca cuando son estimuladas por aferencias nerviosas.

Las células acinares y las células ductales salivales poseen **inervación parasimpática y simpática.** Mientras muchos órganos poseen esta inervación dual, una característica inusual de las glándulas salivales es que la producción de saliva es *estimulada tanto* por el sistema nervioso parasimpático como por el simpático (aunque predomina el control parasimpático).

Las glándulas salivales poseen un **flujo sanguíneo inusualmente alto** que aumenta cuando se estimula la producción de saliva. Cuando se corrige en función del tamaño del órgano, el flujo máximo hacia las glándulas salivales es 10 veces mayor que el flujo sanguíneo que llega al músculo esquelético en ejercicio.

Formación de la saliva

La saliva es una solución acuosa cuyo volumen es considerablemente elevado en relación con el reducido tamaño de las glándulas. La saliva está compuesta de agua, electrolitos, α-amilasa, lipasa lingual, calicreína y moco. La saliva es **hipotónica** (es decir, tiene una osmolaridad más baja) cuando se compara con el plasma, su concentración de K^+ y bicarbonato (HCO_3^-) es mayor y las concentraciones de Na^+ y cloro (Cl^-) son menores. Por tanto, la saliva no es un simple ultrafiltrado del plasma, sino que se forma durante un proceso bifásico en el que intervienen diversos mecanismos de transporte. El primer paso es la formación de una solución seudoplasmática isotónica en las células acinares. El segundo paso es la modificación de esta solución seudoplasmática por las células ductales.

En la figura 8-12 se muestran los pasos acinares y ductales de la producción de la saliva. Los números en un círculo en la figura corresponden con los pasos siguientes:

1. Las células **acinares** segregan la saliva inicial, que es **isotónica** y que tiene casi la misma composición electrolítica que el plasma. Así, en la saliva inicial la osmolaridad y las concentraciones de Na^+, K^+, Cl^-, y HCO_3^- son similares a las del plasma.
2. Las **células ductales** modifican la saliva inicial. Los mecanismos de transporte que participan en esta modificación son complejos, pero pueden simplificarse teniendo en cuenta por separado los fenómenos que se producen en las membranas luminal y basolateral, y determinando a continuación el resultado neto de los mecanismos de transporte. La membrana luminal de las células ductales contiene tres transportadores: intercambio de Na^+-H^+, intercambio de Cl^--HCO_3^- e intercambio de H^+-K^+. La membrana basolateral

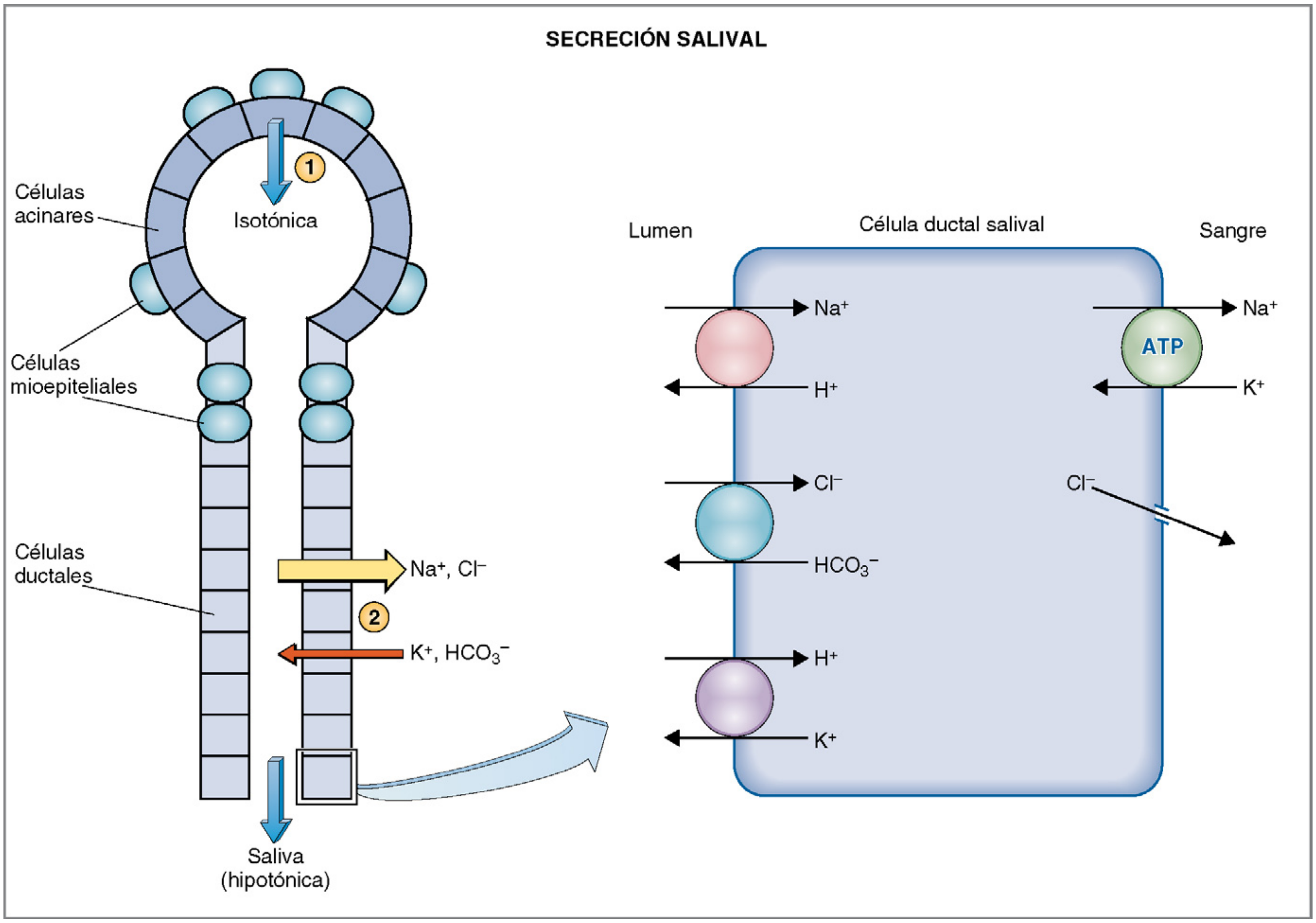


Figura 8-12 **Mecanismo de la secreción salival.** La saliva inicial es producida por las células acinares (1) y posteriormente es modificada por las células epiteliales ductales (2). ATP, trifosfato de adenosina.

contiene la Na^+-K^+ ATPasa y los canales del Cl^-. La acción combinada de estos transportadores trabajando conjuntamente da lugar a la ***absorción* de Na^+ y Cl^-** y a la ***secreción* de K^+ y HCO_3^-.** La absorción neta de Na^+ y Cl^- provoca que las concentraciones de Na^+ y Cl^- de la saliva pasen a ser menores que sus concentraciones en el plasma, y la secreción neta de K^+ y HCO_3^- provoca que las concentraciones de K^+ y HCO_3^- de la saliva pasen a ser mayores que las del plasma. Como se absorbe más NaCl que la cantidad de $KHCO_3$ segregada, hay una **absorción neta de soluto.**

Una cuestión final es *¿cómo se convierte la saliva, inicialmente isotónica, en hipotónica a medida que va fluyendo a través de los conductos?* La respuesta está en la relativa **impermeabilidad al agua** de las células ductales. Como ya se ha indicado, hay una absorción neta de soluto porque se absorbe más NaCl que el $KHCO_3$ que se segrega. Como las células ductales son impermeables al agua, ésta no se absorbe junto con el soluto, con lo que la saliva final se vuelve **hipotónica.**

Las células acinares segregan también constituyentes orgánicos como la α-amilasa, lipasa lingual, glucoproteínas de mucina, IgA (inmunoglobulina A) y calicreína. La **α-amilasa** comienza la digestión inicial de los hidratos de carbono, mientras que la **lipasa lingual** comienza la digestión inicial de los lípidos. El componente de moco sirve de lubricante. La **calicreína** es una enzima que escinde el cininógeno de alto peso molecular en bradicinina, un potente vasodilatador. Durante los períodos de actividad salival elevada se segrega calicreína, que produce bradicinina. A continuación la bradicinina provoca una vasodilatación local, que es la responsable del elevado flujo sanguíneo salival durante los períodos en los que aumenta la actividad de las glándulas salivales.

Efecto del ritmo del flujo sobre la composición de la saliva

La composición iónica de la saliva varía a medida que se modifica el ritmo del flujo salival (fig. 8-13). En los **ritmos de flujo mayores** (4 ml/min), la saliva final se parece mucho al plasma y a la saliva inicial producida por las células acinares. Con los **ritmos de flujo más bajos** (menos de 1 ml/min), la saliva final difiere más del plasma (sus concentraciones de Na^+ y Cl^- son menores, mientras que la concentración de K^+ es mayor). El mecanismo de los cambios en la concentración que dependen

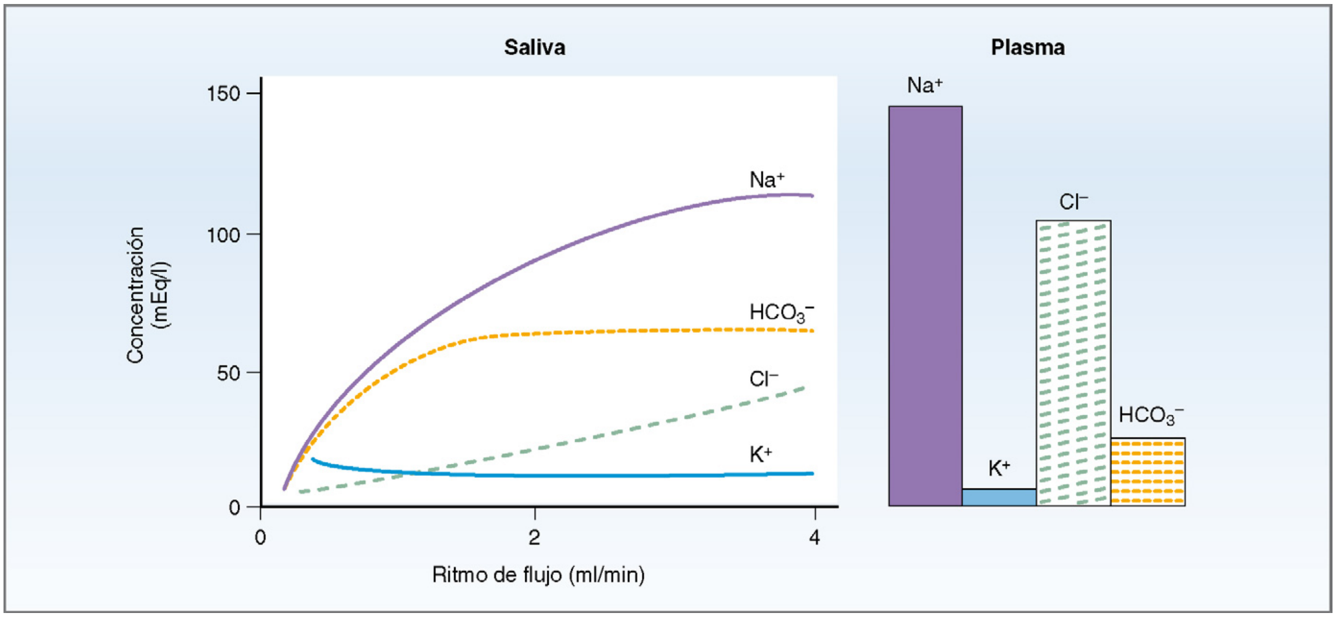


Figura 8-13 **Relación entre la composición de la saliva y el ritmo del flujo salival.** Se compara la composición iónica de la saliva con la del plasma.

del ritmo de flujo se basa fundamentalmente en el tiempo que la saliva está en contacto con las células ductales. Con ritmos de flujo elevados, las células ductales tienen *menos tiempo* para modificar la saliva; con ritmos de flujo bajos, hay *más tiempo* para modificar la saliva. En condiciones de ritmos de flujo bajos, en los que el tiempo de contacto es máximo, se reabsorbe más Na^+ y Cl^-, con lo que se reducen sus concentraciones respecto a la saliva inicial y se segrega más K^+, con lo que aumenta su concentración.

El único electrolito que no se describe por esta explicación del «tiempo de contacto» es el HCO_3^-. Según la explicación del tiempo de contacto, como el HCO_3^- se segrega desde las células ductales, su concentración debería ser máxima con ritmos de flujo bajos. Sin embargo, como se muestra en la figura 8-13, la concentración de HCO_3^- en la saliva es mínima con ritmos de flujo bajos y máxima con ritmos de flujo altos. Esto se debe a que la secreción de HCO_3^- es estimulada *selectivamente* cuando se estimula la producción de saliva (p. ej., por la estimulación parasimpática). De este modo, a medida que aumenta el ritmo de flujo de la saliva, también aumenta la concentración de HCO_3^-.

Regulación de la secreción salival

Hay dos características inusuales en la regulación de la saliva. (1) La secreción salival está exclusivamente bajo el control del sistema nervioso autónomo, mientras que el resto de secreciones gastrointestinales está bajo control nervioso y hormonal. (2) La secreción salival aumenta ***tanto*** por la **estimulación parasimpática como por la simpática,** aunque predomina la estimulación parasimpática. Habitualmente, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático tienen efectos opuestos.

La regulación de la secreción de saliva por el sistema nervioso autónomo se resume en la figura 8-14. Como se puede observar, las células acinares y las ductales poseen inervación parasimpática y simpática. La estimulación de las células salivales da lugar al aumento de la producción de saliva, al aumento de la secreción de HCO_3^- y enzimática, y a la contracción de las células mioepiteliales.

- **Inervación parasimpática.** Las aferencias parasimpáticas hacia las glándulas salivales son transportadas por los nervios facial (VII PC) y glosofaríngeo (IX PC). Las neuronas parasimpáticas posganglionares liberan ACh, que interacciona con los **receptores muscarínicos** de las células acinares y ductales. En el aspecto celular, la activación de los receptores muscarínicos da lugar a la producción de inositol 1,4,5-trifosfato **(IP_3)** y al aumento de la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}), lo que produce el efecto fisiológico del aumento en la secreción de saliva. Varios factores modulan las aferencias parasimpáticas hasta las glándulas salivales. La actividad parasimpática hasta las glándulas salivales aumenta por los alimentos, los olores y las náuseas, así como por reflejos condicionados (p. ej., como demuestra el experimento de los perros salivadores de Pavlov). La actividad parasimpática disminuye con el miedo, el sueño y la deshidratación.
- **Inervación simpática.** Las aferencias simpáticas que llegan a las glándulas salivales se originan en los segmentos torácicos T1 a T3 con nervios preganglionares que establecen sinapsis en el ganglio cervical superior. Las neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina, que interacciona con los **receptores β-adrenérgicos** en las células acinares y ductales. La activación de estos receptores β-adrenérgicos da lugar

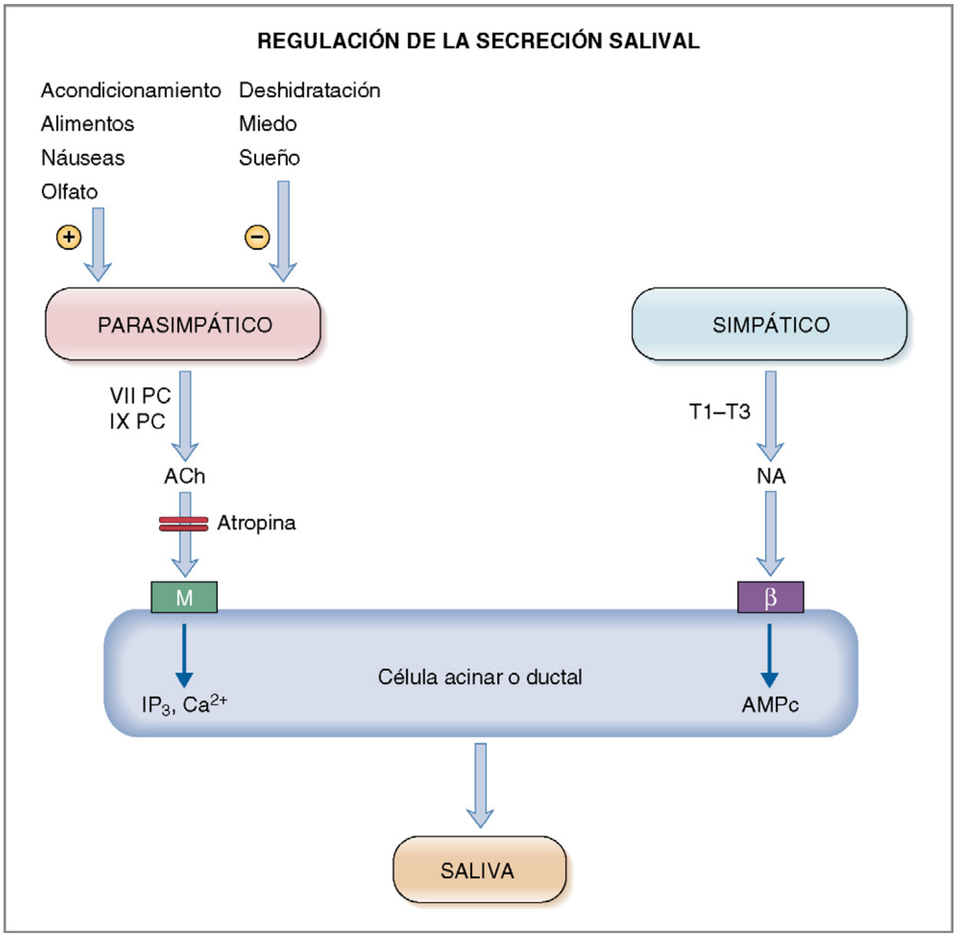


Figura 8-14 Regulación de la secreción salival por parte del sistema nervioso autónomo. ACh, acetilcolina; β, β-receptor; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; M, receptor muscarínico; NA, noradrenalina; PC, par craneal; T1-T3, segmentos torácicos.

a la estimulación de la adenililciclasa y a la producción de **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).** Al igual que la del mecanismo parasimpático IP_3/Ca^{2+}, la acción fisiológica del AMPc es aumentar la secreción de saliva. La estimulación simpática activa también los receptores α-adrenérgicos en las células acinares, aunque la activación de los receptores β-adrenérgicos se considera más importante.

SECRECIÓN GÁSTRICA

Las células de la mucosa gástrica segregan un líquido denominado jugo gástrico. Los cuatro componentes principales del jugo gástrico son el ácido clorhídrico (HCl), el pepsinógeno, el factor intrínseco y el moco. El **HCl** y el **pepsinógeno** inician conjuntamente el proceso de digestión de las proteínas. El **factor intrínseco** se necesita para la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon y es el único componente *esencial* del jugo gástrico. El **moco** protege la mucosa gástrica de la acción corrosiva del HCl y además lubrica el contenido gástrico.

Estructura y tipos celulares de la mucosa gástrica

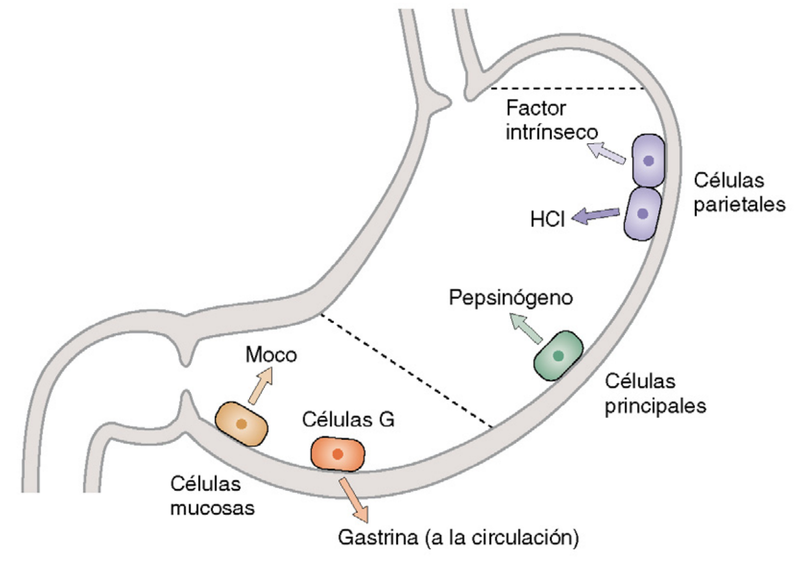
Las divisiones anatómicas del estómago (fondo, cuerpo y antro) ya se han mencionado en el apartado sobre la motilidad. Aparte de estas divisiones anatómicas macroscópicas, la mucosa gástrica contiene varios tipos celulares que segregan los diferentes componentes del jugo gástrico. En la figura 8-15 se representan los tipos celulares y sus productos de secreción.

El cuerpo del estómago contiene **glándulas oxínticas** que vacían sus productos de secreción en el lumen del estómago a través de conductos (fig. 8-16). Los orificios de los conductos en la mucosa gástrica se denominan pozos, que están revestidos por células epiteliales. Más profundamente en la glándula se encuentran las células mucosas del cuello, las células parietales (oxínticas) y las células principales (peptídicas). Las **células parietales** tienen dos productos de secreción: HCl y factor intrínseco. Las células principales tienen un producto de secreción denominado **pepsinógeno.**

El antro del estómago contiene las **glándulas pilóricas,** cuya configuración es similar a la de las glándulas oxínticas, pero con pozos más profundos. Contienen dos tipos celulares: las células G y las células mucosas. Las **células G** segregan gastrina, no en los conductos pilóricos, sino *en la circulación*. Las **células mucosas del cuello** segregan moco, HCO_3^- y pepsinógeno. El moco y el HCO_3^- tienen un papel protector y de neutralización sobre la mucosa gástrica.

Secreción de HCl

Una de las funciones principales de las **células parietales** es la secreción de **HCl,** el cual acidifica el contenido gástrico hasta un pH de entre 1 y 2. Desde el punto de vista



Tipo celular	Localización	Secreción
Células parietales	Cuerpo	HCl Factor intrínseco
Células principales	Cuerpo	Pepsinógeno
Células G	Antro	Gastrina
Células mucosas	Antro	Moco Pepsinógeno

Figura 8-15 Productos de células gástricas diferentes.

fisiológico, la finalidad de este pH gástrico bajo es convertir el pepsinógeno *inactivo* (que se segrega en las células principales cercanas) en su forma *activa,* la pepsina, una proteasa que inicia el proceso de la digestión proteica. En primer lugar se describe el mecanismo celular de la secreción de HCl por las células parietales, seguido de la descripción de los mecanismos que regulan la secreción de HCl y la fisiopatología de la secreción de los protones (H^+).

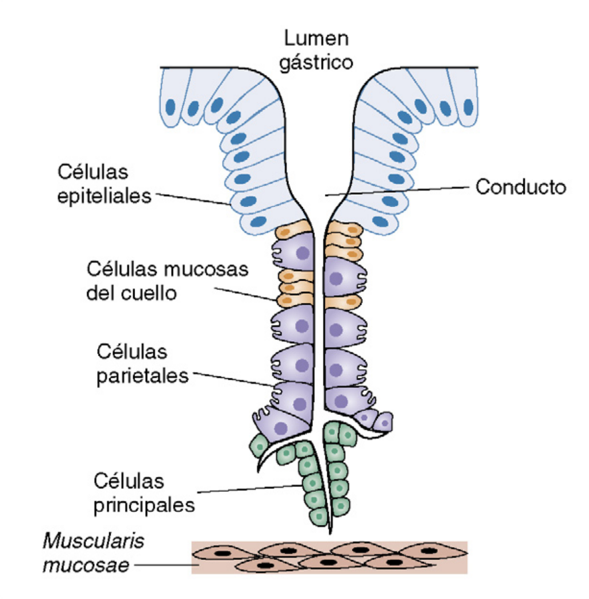


Figura 8-16 Estructura de una glándula oxíntica en la que se aprecian los diversos tipos celulares que revisten la glándula. Los conductos se abren en criptas sobre la superficie de la mucosa gástrica.

MECANISMO CELULAR

El mecanismo celular de la secreción de HCl desde las células parietales se muestra en la figura 8-17. Al igual que ocurre en las células renales, las membranas celulares que miran hacia el lumen del estómago se denominan membranas apicales o luminales, mientras que las membranas que miran hacia el torrente sanguíneo se denominan membranas basolaterales. Las **membranas apicales** contienen H^+-K^+ ATPasa y canales de Cl^-, y las **membranas basolaterales** contienen Na^+-K^+ ATPasa e intercambiadores de Cl^--HCO_3^-. Las células contienen anhidrasa carbónica.

La secreción de HCl se ilustra en la figura 8-17 y se describe del modo siguiente:

1. En el líquido intracelular, el dióxido de carbono (CO_2) producido en el metabolismo aerobio se combina con agua (H_2O) para formar H_2CO_3 en una reacción catalizada por la **anhidrasa carbónica.** El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. Los H^+ se segregan con el Cl^- hacia el lumen del estómago, mientras que el HCO_3^- se absorbe hacia la sangre, como se describe en los pasos 2 y 3, respectivamente.

2. En la **membrana apical,** los H^+ se segregan hacia el lumen del estómago a través de la **H^+-K^+ ATPasa.** La H^+-K^+ ATPasa es un proceso activo primario que transporta H^+ y K^+ en contra de sus gradientes electroquímicos. La H^+-K^+ ATPasa se inhibe mediante un fármaco **(omeprazol)** que se utiliza en el tratamiento de las úlceras para disminuir la secreción de protones (H^+). El Cl^- sigue a los H^+ hacia el lumen difundiendo a través de los **canales de Cl^-** en la membrana apical.

3. En la **membrana basolateral** se absorbe el HCO_3^- desde la célula hacia la sangre a través del intercambiador de

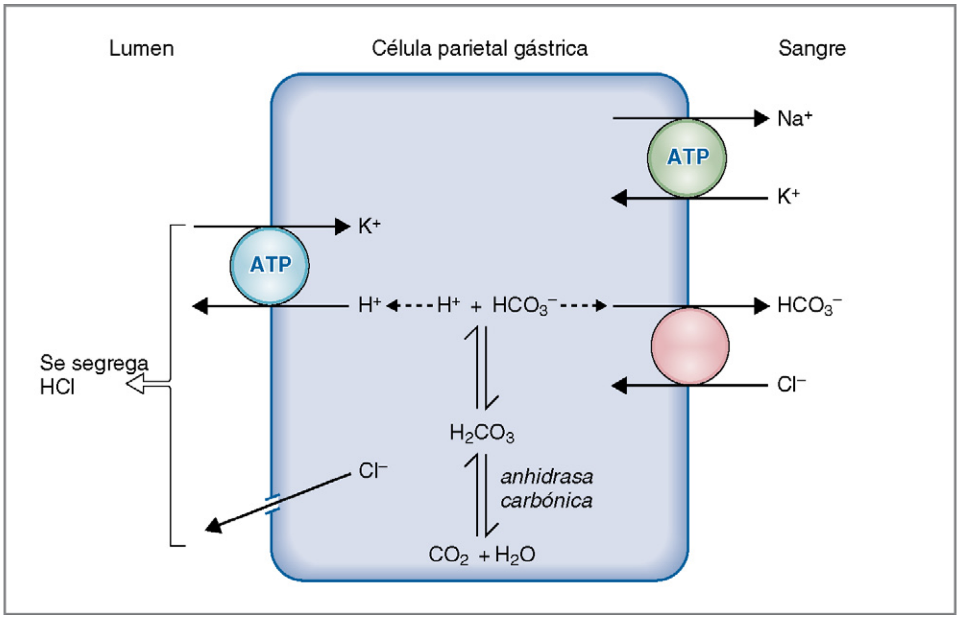


Figura 8-17 Mecanismo de la secreción de HCl por parte de las células parietales gástricas. ATP, trifosfato de adenosina.

Cl^--HCO_3^-. El HCO_3^- absorbido es responsable de la «marea alcalina» (pH alto que puede observarse en la sangre venosa gástrica tras una comida). Al final, este HCO_3^- se segregará de vuelta hacia el tracto gastrointestinal en las secreciones pancreáticas.

4. Todos los acontecimientos que ocurren en las membranas apical y basolateral de las células parietales gástricas dan lugar a la **secreción neta de HCl** y a la **absorción neta de HCO_3^-.**

SUSTANCIAS QUE ALTERAN LA SECRECIÓN DE HCl

Tres sustancias estimulan la secreción de H^+ desde las células parietales gástricas: la ACh (una sustancia neurocrina), la histamina (una sustancia paracrina) y la gastrina (una hormona). Cada sustancia se une a un receptor diferente sobre la célula parietal y posee un mecanismo de acción diferente (fig. 8-18).

- La **ACh** se libera desde los nervios vagos que inervan la mucosa gástrica y se une a los **receptores muscarínicos (M_3)** situados en las células parietales. Los segundos mensajeros para la ACh son el **IP_3/Ca^{2+}.** La fosfolipasa C se activa cuando la ACh se une a los receptores muscarínicos. Ésta libera diacilglicerol e IP_3 desde los fosfolípidos de membrana, y a continuación el IP_3 libera Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares. El Ca^{2+} y el diacilglicerol activan las proteínas cinasas que dan lugar a la acción fisiológica final: la secreción de protones (H^+) desde las células parietales. La **atropina** bloquea los receptores muscarínicos de las células parietales y, en consecuencia, bloquea la acción de la ACh.
- La **histamina** se libera desde las células seudoenterocromafines (SEC) en la mucosa gástrica y se difunde a través de un mecanismo paracrino hasta las células parietales cercanas, donde se une a los **receptores H_2.** El segundo mensajero para la histamina es el **AMPc.** La histamina se une a los receptores H_2, que están acoplados a la adenililciclasa mediante una proteína G_s. La producción de AMPc aumenta cuando se activa la adenililciclasa. El AMPc activa la proteína cinasa A, dando lugar a la secreción de H^+ por las células parietales. La **cimetidina** bloquea los receptores H_2 y, por tanto, bloquea la acción de la histamina sobre las células parietales.
- La **gastrina** se segrega hacia la circulación por las células G del antro gástrico. Alcanza a las células parietales mediante un mecanismo endocrino, *no* sólo por difusión local en el interior del estómago. Así, la gastrina se segrega desde el antro gástrico hacia la circulación sistémica y a continuación se vierte de nuevo en *sentido retrógrado* hacia el estómago a través de la circulación. La gastrina se une a los receptores de la colecistocinina B (CCK_B) en las células parietales. (El receptor de la CCK_B tiene la misma afinidad por la gastrina y por la CCK, mientras que el receptor de la CCK_A es específico para la CCK.) Al igual que la ACh, la gastrina estimula la secreción de H^+ a través del sistema del segundo mensajero **IP_3/Ca^{2+}.** Los estímulos que desencadenan la secreción de gastrina desde las células G se detallan más adelante. Brevemente, estos estímulos son la distensión del estómago, la presencia de péptidos pequeños y aminoácidos y la estimulación de los nervios vagos.

El ritmo de secreción de protones (H^+) está regulado por acciones independientes de la ACh, la histamina y la gastrina, además de por *interacciones* entre estas tres sustancias. La interacción se denomina **potenciación** y se refiere a la capacidad de dos estímulos para producir una respuesta combinada que es mayor que la suma de las respuestas individuales. Una explicación para la potenciación en las

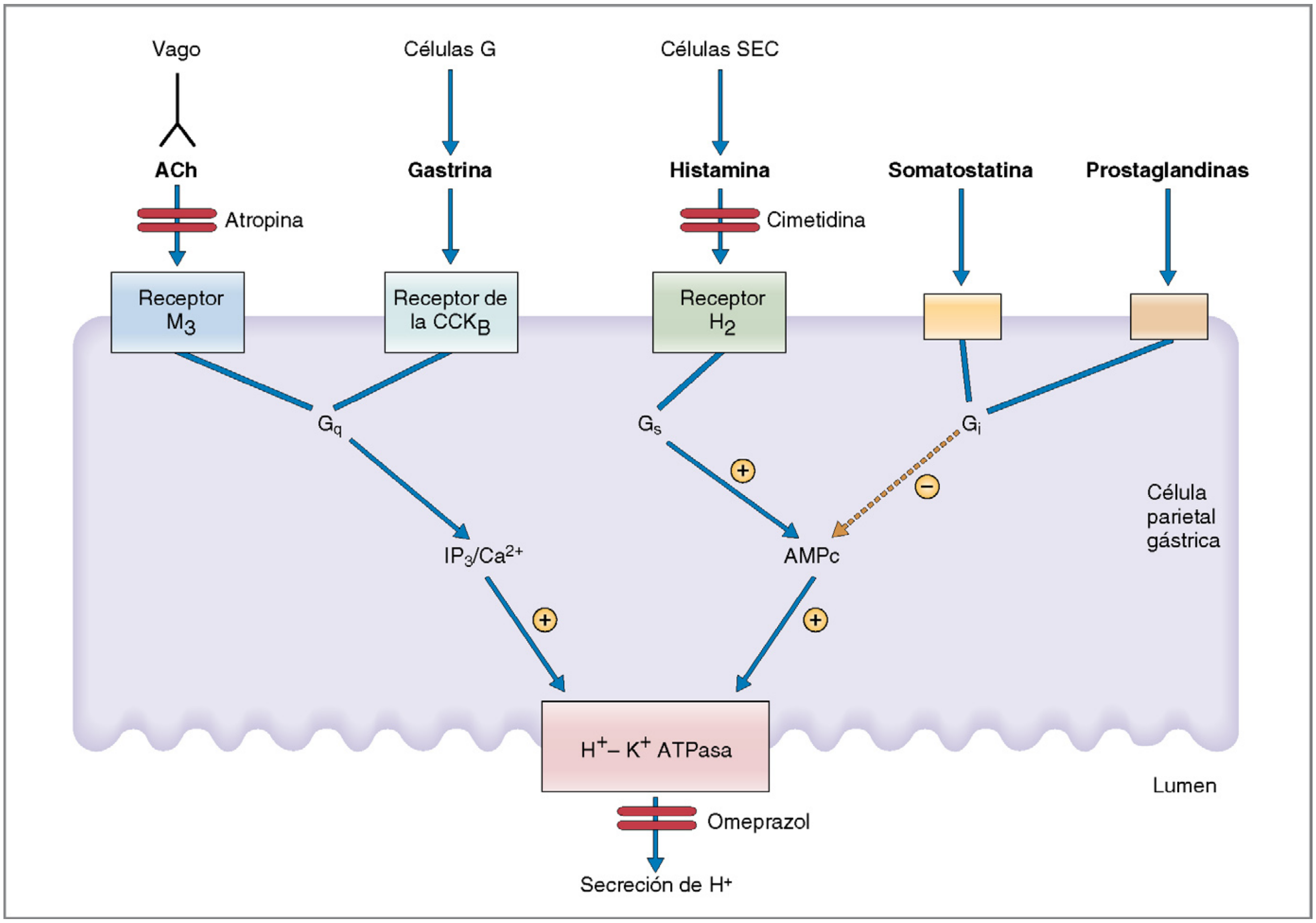


Figura 8-18 **Productos que estimulan e inhiben la secreción de H^+ desde las células parietales gástricas.** ACh, acetilcolina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CCK, colecistocinina; SEC, seudoenterocromafín; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; M, muscarínico.

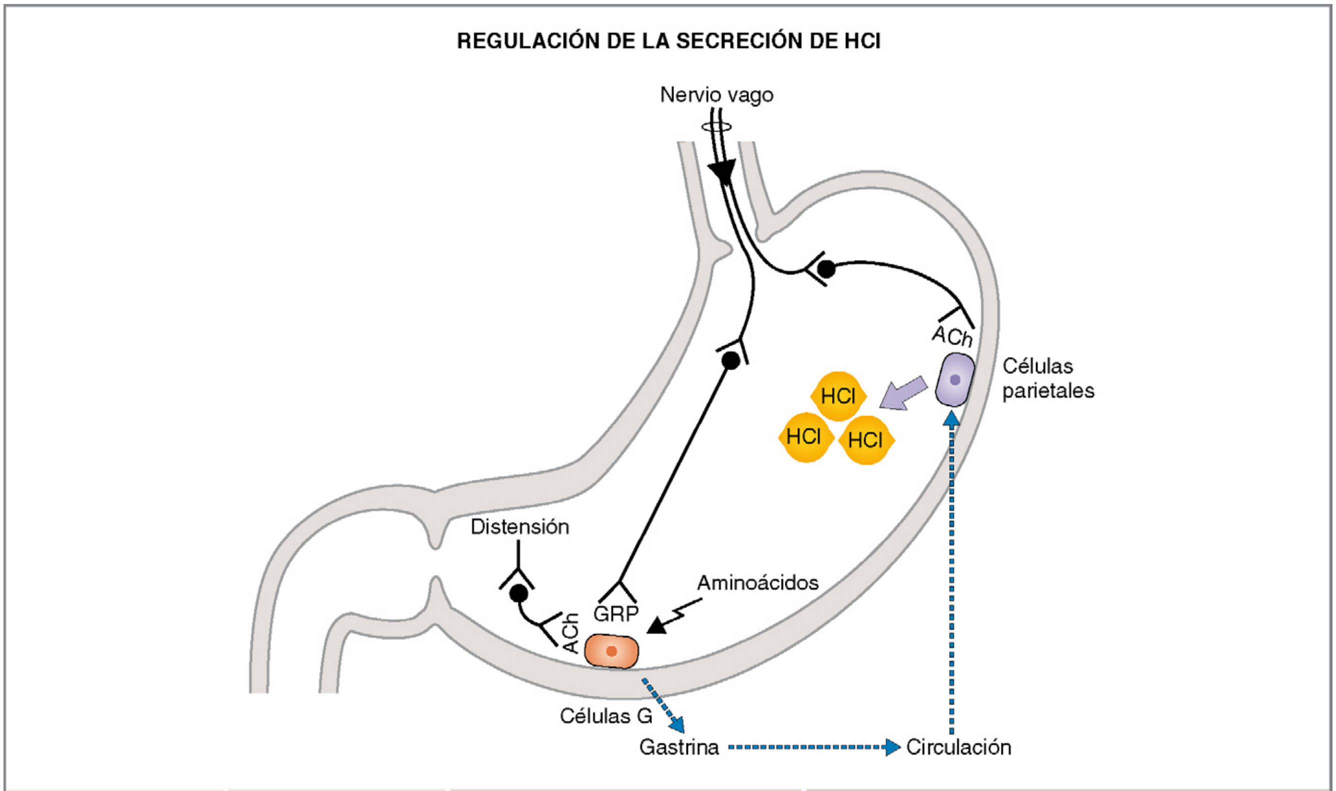
células parietales es que cada sustancia estimula la secreción de H^+ a través de un receptor distinto y, en el caso de la histamina, a través de un segundo mensajero diferente. Otra explicación procede del hecho de que tanto la ACh como la gastrina estimulan la liberación de histamina desde las CSE e inducen, por tanto, la secreción de H^+ por una segunda ruta indirecta. Este fenómeno de potenciación tiene consecuencias para las acciones de varios fármacos que inhiben la secreción de H^+. Por ejemplo, como la histamina potencia los efectos de la ACh y la gastrina, los antagonistas de los receptores H_2, como la **cimetidina,** tienen un efecto mayor del esperado: bloquean la acción directa de la histamina *y* bloquean los efectos de la ACh y la gastrina potenciados por la histamina. En otro ejemplo, la ACh potencia las acciones de la histamina y la gastrina. Una consecuencia de esta potenciación es que los antagonistas muscarínicos como la **atropina** bloquean los efectos directos de la ACh *y* los efectos de la histamina y la gastrina potenciados por la ACh.

ESTIMULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE H^+

Una vez establecido que la ACh, la histamina y la gastrina estimulan la secreción de HCl desde las células parietales, podemos comentar de manera integral el control de la secreción de HCl en respuesta a una comida. En la figura 8-19 se representan las células parietales gástricas que segregan HCl y las células G, que segregan gastrina. Los nervios vagos inervan directamente las células parietales, donde liberan ACh como neurotransmisor. Los nervios vagos inervan también las células G, donde liberan GRP como neurotransmisor.

Como se muestra en la figura 8-19, la segunda vía (la de las células G) proporciona una ruta *indirecta* para la estimulación vagal de las células parietales: la estimulación vagal libera gastrina desde las células G y la gastrina entra en la circulación sistémica, transmitiéndose de vuelta hacia el estómago para estimular la secreción de H^+ por las células parietales. Una consecuencia de esta acción dual de la estimulación vagal es que los antagonistas muscarínicos como la **atropina** no bloquean por completo la secreción de HCl. La atropina *bloqueará* los efectos vagales directos sobre las células parietales (mediados por la ACh) pero *no bloqueará* los efectos vagales sobre la secreción de gastrina, ya que el neurotransmisor en las sinapsis en las células G es el GRP, no la ACh.

La secreción gástrica de HCl se divide en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal. En la figura 8-19 se representan las fases cefálica y gástrica.



Fase	% secreción de HCl	Estímulos	Mecanismos
Cefálica	30%	Olfato, gusto, acondicionamiento	Vago → Célula parietal Vago → Gastrina → Célula parietal
Gástrica	60%	Distensión	Vago → Célula parietal Vago → Gastrina → Célula parietal
		Distensión del antro	Reflejo local → Gastrina → Célula parietal
		Aminoácidos, péptidos pequeños	Gastrina → Célula parietal

Figura 8-19 **Regulación de la secreción de HCl durante las fases cefálica y gástrica.** ACh, acetilcolina; GRP, péptido liberador de gastrina (bombesina).

- La **fase cefálica** es responsable de aproximadamente el **30%** del total de HCl segregado en respuesta a una comida. Los estímulos para la secreción de HCl en la fase cefálica son el **olfato** y el **gusto,** la masticación, la deglución y los **reflejos condicionados** al anticiparse la ingestión de los alimentos. Dos mecanismos favorecen la secreción de HCl en la fase cefálica. El primero es la estimulación directa de las células parietales por los nervios vagos, que liberan ACh. El segundo mecanismo es la estimulación indirecta de las células parietales por la gastrina. En la vía indirecta, los nervios vagales liberan GRP en las células G, estimulando la secreción de gastrina; la gastrina entra en la circulación y estimula la secreción de HCl desde las células parietales.
- La **fase gástrica** es la responsable de aproximadamente el **60%** del total de HCl segregado en respuesta a una comida. Los estímulos para la secreción de HCl en la fase gástrica son la **distensión** del estómago y la presencia de productos de degradación de las proteínas, los **aminoácidos y los péptidos pequeños.** En la fase gástrica participan cuatro mecanismos fisiológicos. Los dos primeros, desencadenados por la distensión del estómago, son similares a los utilizados en la fase cefálica: la distensión provoca la estimulación vagal directa de las células parietales y la estimulación indirecta de las células parietales a través de la liberación de gastrina. El tercer mecanismo se inicia por la distensión del antro gástrico y en él intervienen reflejos locales

que estimulan la liberación de gastrina. El cuarto mecanismo es un efecto directo de los aminoácidos y los péptidos pequeños sobre las células G para estimular la liberación de gastrina. Además de estos mecanismos fisiológicos, el **alcohol** y la **cafeína** también estimulan la secreción gástrica de HCl.

- La **fase intestinal** es responsable de sólo el **10%** de la secreción de HCl (no se muestra en la fig. 8-19) y está mediada por productos de la digestión proteica.

INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE HCl

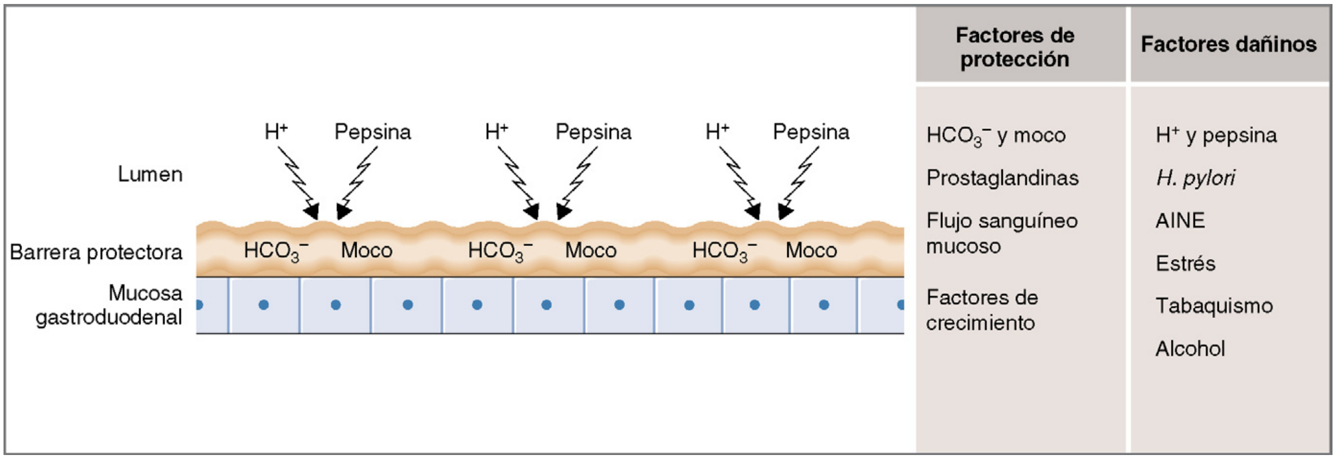
La secreción de HCl se inhibe cuando deja de necesitarse HCl para activar el pepsinógeno a pepsina (es decir, cuando el quimo se ha desplazado hasta el intestino delgado). Lógicamente, el control inhibidor principal de la secreción de HCl es la **disminución del pH** del contenido gástrico. Sin embargo, se plantean diversas cuestiones: *¿por qué disminuye el pH del contenido gástrico cuando el quimo se desplaza hasta el intestino delgado?* La respuesta está en que el alimento es, por sí mismo, un tampón para los protones (H^+). Con alimento en el estómago, gran parte de los H^+ que se segregan son tamponados; el contenido gástrico se acidifica, pero menos que si no hubiera tampones. Cuando el alimento pasa al intestino delgado, disminuye la capacidad de tamponamiento y una secreción adicional de H^+ reduce el pH gástrico hasta valores incluso menores. Este pH más bajo inhibe a continuación la secreción de gastrina, con lo que disminuye la secreción de H^+.

La **somatostatina** interviene en el principal mecanismo inhibidor de la secreción de H^+ desde las células parietales. Ésta inhibe la secreción gástrica de H^+ a través de una vía directa y de una indirecta. En la **vía directa** (v. fig. 8-18), la somatostatina se une a receptores sobre las células parietales que se acoplan a la adenililciclasa a través de la proteína G_i. Cuando la somatostatina se une a su receptor, se activa la G_i, se inhibe la adenililciclasa y disminuyen los valores de AMPc; de esta manera, la somatostatina antagoniza el efecto estimulador de la histamina sobre la secreción de H^+. En las **vías indirectas** (no se muestran en la figura), la somatostatina inhibe tanto la liberación de histamina desde las CSE como la liberación de gastrina desde las células G; el resultado neto de estas acciones indirectas es disminuir los efectos estimuladores de la histamina y la gastrina. Al igual que la somatostatina, las **prostaglandinas** también antagonizan el efecto estimulador de la histamina sobre la secreción de H^+ activando a la proteína G_i e inhibiendo a la adenililciclasa (v. fig. 8-18).

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

Parece que el epitelio de la mucosa gástrica estaría en contacto directo con contenidos del lumen gástrico potencialmente dañinos, ya que el contenido gástrico es sumamente ácido y contiene pepsina, una enzima digestiva. ¿Qué impide al contenido gástrico erosionar y digerir a las células epiteliales mucosas? En primer lugar, las glándulas mucosas del cuello segregan **moco,** que forma una barrera protectora con aspecto de gel entre las células y el lumen gástrico. En segundo lugar, las células epiteliales gástricas segregan **HCO_3^-,** que queda atrapado en el moco. En caso de que los protones alcanzasen el moco, serían neutralizados por el HCO_3^- antes de alcanzar a las células epiteliales. Además, en caso de que la pepsina alcanzase el moco, se inactivaría en el entorno relativamente alcalino (HCO_3^- elevado).

La **enfermedad ulcerosa péptica** es una lesión ulcerosa de la mucosa gástrica o duodenal. La úlcera se debe al efecto erosivo y digestivo de los H^+ y la pepsina sobre la mucosa (protegida normalmente por la capa de moco y HCO_3^-). De este modo, para que se desarrolle una úlcera péptica debe haber: (1) Una pérdida de la barrera mucosa protectora. (2) Un exceso de secreción de H^+ y pepsina. (3) Una combinación de los anteriores. En otras palabras, la enfermedad ulcerosa péptica se debe a un desequilibrio entre los factores que protegen a la mucosa gastroduodenal y los factores que la dañan (fig. 8-20). Aparte del moco y el HCO_3^-, los **factores protectores** son las prostaglandinas, el flujo sanguíneo de la mucosa y los



Factores de protección	Factores dañinos
HCO_3^- y moco	H^+ y pepsina
Prostaglandinas	*H. pylori*
Flujo sanguíneo mucoso	AINE
	Estrés
Factores de crecimiento	Tabaquismo
	Alcohol

Figura 8-20 Equilibrio de factores de protección y dañinos sobre la mucosa gastroduodenal. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *H. pylori, Helicobacter pylori.*

factores de crecimiento. Además de los H^+ y la pepsina, los **factores dañinos** son la infección por *Helicobacter pylori,* los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el estrés, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Las úlceras pépticas son gástricas o duodenales según su localización. En la tabla 8-4 se enumeran las características de las úlceras gástricas, de las duodenales y del síndrome de Zollinger-Ellison.

- **Úlceras gástricas.** Se forman fundamentalmente porque la barrera mucosa es defectuosa, lo que permite que los H^+ y la pepsina digieran una porción de la mucosa. Uno de los factores etiológicos principales en las úlceras de la mucosa gástrica es la **bacteria gramnegativa *H. pylori*.** Durante la producción de las úlceras gástricas el proceso es bastante directo: *H. pylori* coloniza el moco gástrico (a menudo en el antro), se une a las células epiteliales gástricas y libera citotoxinas (p. ej., toxina cagA) que degradan la barrera mucosa gástrica y las células subyacentes. Se permite que *H. pylori* colonice la mucosa gástrica porque contiene la enzima **ureasa,** que convierte la urea en NH_3. El NH_3 producido alcaliniza el entorno local, permitiendo que las bacterias sobrevivan en el lumen gástrico ácido. Como el ambiente le resulta propicio, la bacteria se une al epitelio gástrico en lugar de ser eliminada. Un factor dañino adicional es el NH_4^+, que está en equilibrio con el NH_3. Una **prueba diagnóstica** para *H. pylori* se basa en su actividad ureasa. En el test, el paciente ingiere una solución que contiene ^{13}C-urea, que se convierte a $^{13}CO_2$ y NH_3 en el estómago; el **$^{13}CO_2$** se absorbe hacia la sangre, se espira por los pulmones y se mide en una prueba de aliento. Sorprendentemente, en las personas con úlceras gástricas, los ritmos de secreción netos de H^+ son menores de lo normal, ya que parte de los H^+ segregados se fugan hacia la mucosa dañada. En la enfermedad ulcerosa gástrica el ritmo de secreción de gastrina es superior al normal como consecuencia de la disminución de la secreción neta de H^+. Recuérdese que la secreción de gastrina se inhibe por los H^+.
- **Úlceras duodenales.** Son más frecuentes que las úlceras gástricas y se forman porque los ritmos secretores de H^+ son mayores de lo normal. Si se vierte un exceso de H^+ al duodeno, puede superarse la capacidad de tamponamiento del HCO_3^- en el jugo pancreático. Actuando junto con la pepsina, este exceso de H^+ digiere y daña la mucosa duodenal. La infección por *H. pylori* también provoca úlceras duodenales, pero su relevancia es indirecta. Como las bacterias colonizan la mucosa *gástrica,* ¿cómo provocan úlceras *duodenales*? (1) Ya se ha comentado antes que *H. pylori* coloniza el moco gástrico. Una consecuencia de esta colonización es la **inhibición de la secreción de somatostatina** desde las células D en el antro gástrico. Dado que la somatostatina normalmente inhibe la secreción de gastrina desde las células G, la «inhibición de la inhibición» da lugar al aumento en la secreción de gastrina, que conduce a su vez a un aumento en la secreción de H^+ por parte de las células parietales gástricas. De este modo, se vierte una mayor cantidad de H^+ hacia el duodeno. (2) La infección gástrica por *H. pylori* se propaga hasta el duodeno e **inhibe la secreción duodenal de HCO_3^-.** Normalmente, el HCO_3^- duodenal es suficiente para neutralizar la carga de H^+ vertida desde el estómago. Sin embargo, en este caso no sólo es el exceso de H^+ vertido al duodeno, sino la menor cantidad de HCO_3^- que se segrega para neutralizarlo. En resumen, la neutralización de los H^+ en el duodeno es insuficiente, el contenido duodenal puede volverse anormalmente ácido y hay una actuación erosiva de los H^+ y la pepsina sobre la mucosa duodenal. Los valores basales de gastrina en las personas con úlceras duodenales pueden ser normales, pero aumenta la secreción de gastrina en respuesta a la comida. El aumento en los valores de gastrina ejerce también un efecto trófico sobre el estómago, que aumenta la masa de células parietales.
- **Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma).** Los ritmos más elevados de secreción de H^+ se encuentran en el síndrome de Zollinger-Ellison, en el que un tumor (habitualmente en el páncreas) segrega grandes cantidades de gastrina. Los valores elevados de gastrina tienen dos efectos directos: incremento de la secreción de H^+ por las células parietales y aumento de la masa celular parietal. El incremento en la cantidad de H^+ que pasan al duodeno supera a la capacidad de tamponamiento del HCO_3^- en los jugos pancreáticos, erosiona la mucosa y produce una **úlcera.** Este paso de una

Tabla 8-4 Trastornos de la secreción gástrica de H^+

Trastorno	Secreción de H^+	Valores de gastrina	Comentarios
Úlcera gástrica	↓	↑ (porque disminuye la secreción de H^+)	Produce daños en la barrera de protección de la mucosa gástrica
Úlcera duodenal	↑	↑ (respuesta de la gastrina a la ingestión de alimento)	Aumento de la masa de células parietales debido al aumento de los valores de gastrina
Síndrome de Zollinger-Ellison	↑↑	↑↑	La gastrina es segregada por un tumor pancreático Aumento de la masa de células parietales debido al efecto trófico del aumento de los valores de gastrina

cantidad excesiva de H^+ hasta el duodeno es también el causante de la **esteatorrea,** ya que el pH duodenal bajo inactiva las lipasas pancreáticas necesarias para la digestión de las grasas. Como la secreción de gastrina por el tumor no está retroinhibida por los H^+ (como lo está la secreción fisiológica de gastrina desde las células G), permanece constante. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison consiste en la administración de inhibidores de la secreción de H^+ como la **cimetidina** y el **omeprazol,** y en la resección quirúrgica del tumor.

Secreción de pepsinógeno

El pepsinógeno es un precursor inactivo de la pepsina segregado por las células principales y las células mucosas en las glándulas oxínticas. El pepsinógeno se convierte en pepsina cuando desciende el pH del contenido gástrico por la secreción de H^+ desde las células parietales, empezando el proceso de la digestión proteica. La **estimulación vagal** es el estímulo más importante para la secreción de pepsinógeno en las fases cefálica y gástrica de la secreción de H^+. Los H^+ desencadenan también reflejos locales que estimulan la secreción de pepsinógeno desde las células principales. Estos reflejos complementarios garantizan que el pepsinógeno se segregue sólo cuando el pH gástrico es suficientemente bajo para convertirlo a pepsina.

Secreción del factor intrínseco

El factor intrínseco, una mucoproteína, es el «otro» producto secretor de las células parietales. Es imprescindible para la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon y su ausencia provoca la aparición de **anemia perniciosa.** Es la única secreción *esencial* del estómago. Así, después de una gastrectomía (resección del estómago), los pacientes deben ser tratados con inyecciones de vitamina B_{12} para vencer el defecto de absorción ocasionado por la pérdida de factor intrínseco gástrico.

SECRECIÓN PANCREÁTICA

El páncreas exocrino segrega aproximadamente 1 l de líquido al día al lumen del duodeno. La secreción consta de un componente acuoso, con una concentración elevada de HCO_3^- y un componente enzimático. La porción acuosa que contiene **HCO_3^-** tiene como finalidad neutralizar los H^+ que llegan al duodeno desde el estómago. La **porción enzimática** digiere los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos en moléculas absorbibles.

Estructura de las glándulas exocrinas pancreáticas

El páncreas exocrino constituye aproximadamente el 90% del páncreas. El resto del tejido pancreático es páncreas endocrino (2%), vasos sanguíneos y líquido intersticial. El páncreas endocrino se trata en el capítulo 9.

El páncreas exocrino está organizado como las glándulas salivales: parece un racimo de uvas, donde cada una representa un único acino (fig. 8-21). El **acino** es el extremo ciego de un sistema de conductos ramificado y está revestido de células acinares que segregan la porción enzimática de la secreción pancreática. Los conductos están revestidos de **células ductales.** Las células epiteliales ductales se extienden dentro de la región de las **células centroacinares** en el acino. Las células centroacinares y ductales segregan el componente acuoso, que contiene HCO_3^-, de la secreción pancreática.

El páncreas exocrino está inervado tanto por el sistema nervioso parasimpático como por el sistema nervioso simpático. La inervación simpática procede de los nervios posganglionares desde los plexos celíaco y mesentérico superior. La inervación parasimpática procede del nervio vago; las fibras preganglionares parasimpáticas establecen sinapsis en el sistema nervioso entérico, mientras que las fibras posganglionares establecen sinapsis en el páncreas exocrino. La actividad **parasimpática** estimula la secreción pancreática, y la actividad **simpática** inhibe la secreción pancreática. Es una diferencia del páncreas exocrino con las glándulas salivales, en las que tanto la actividad parasimpática como simpática son estimuladoras.

Formación de la secreción pancreática

Los componentes enzimático y acuoso de la secreción pancreática se producen mediante dos mecanismos distintos. Las enzimas se segregan en las células acinares, mientras que el componente acuoso es segregado por las células centroacinares y después es modificado por las células ductales.

La secreción pancreática se lleva a cabo siguiendo los pasos siguientes (se representan en la figura 8-21):

1. **Componente enzimático de la secreción pancreática (células acinares).** La mayoría de las enzimas imprescindibles para la digestión de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos son segregadas por el páncreas (tabla 8-5). La **amilasa** y las **lipasas** pancreáticas se segregan en forma de enzimas activas. Las **proteasas** pancreáticas se segregan en su forma inactiva y se convierten en sus formas activas en el lumen del duodeno; por ejemplo, el páncreas segrega tripsinógeno, el cual se convierte en tripsina, su forma activa, en el lumen intestinal. Las funciones de las enzimas pancreáticas se detallan más adelante en este mismo capítulo en el apartado de la digestión de los nutrientes.

   Las enzimas pancreáticas se sintetizan en el **retículo endoplásmico rugoso** de las células acinares. Se transfieren al complejo de Golgi y a continuación a las vacuolas de condensación, donde se concentran en gránulos de zimógeno. Allí se almacenan hasta que un estímulo (p. ej., actividad parasimpática o CCK) desencadena su secreción.

2. **Componente acuoso de la secreción pancreática (células centroacinares y ductales).** El jugo pancreático es una solución isotónica que contiene Na^+, Cl^-, K^+ y HCO_3^- (además de las enzimas). Las concentraciones

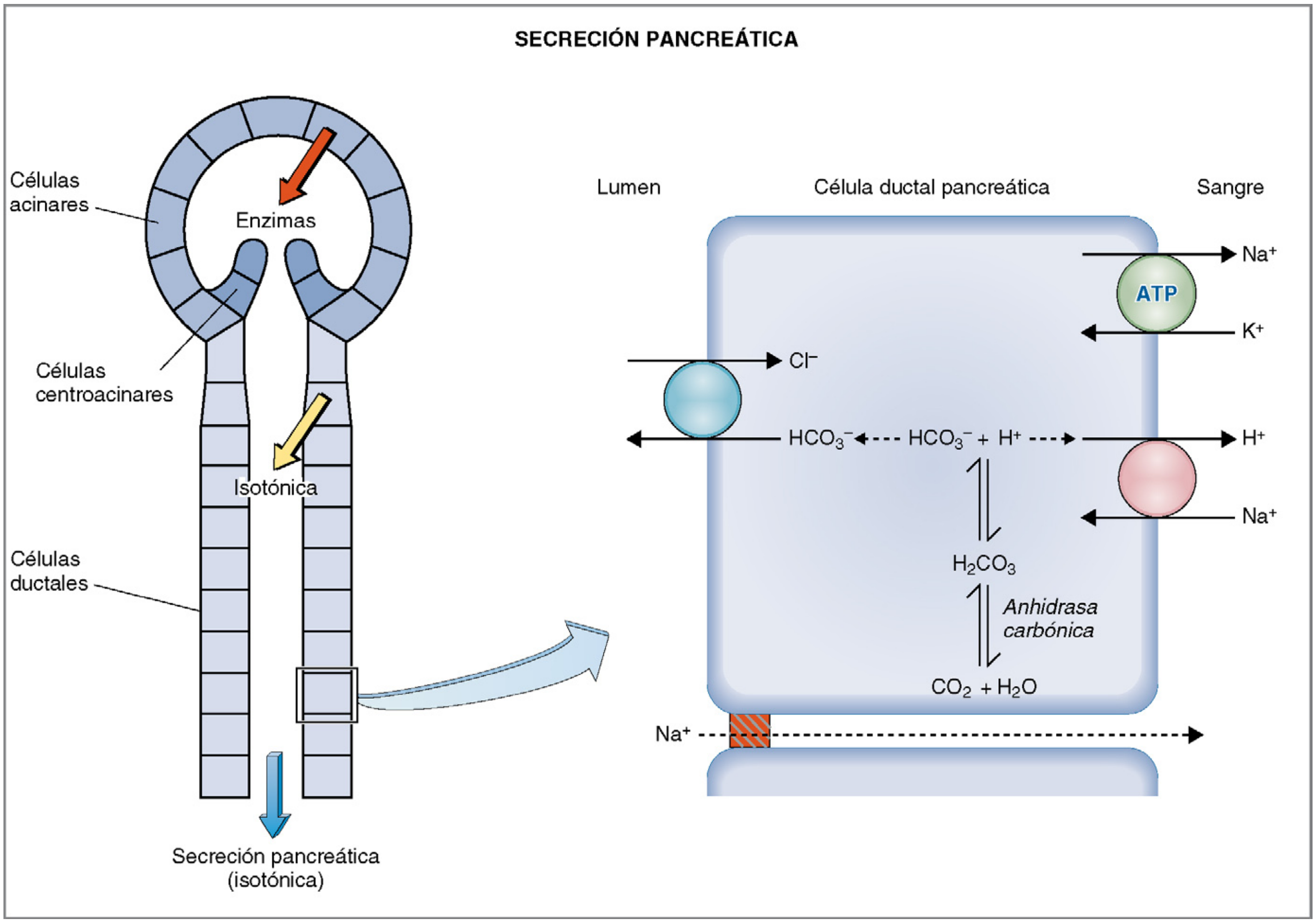

SECRECIÓN PANCREÁTICA
Células acinares
Enzimas
Células centroacinares
Isotónica
Células ductales
Secreción pancreática (isotónica)
Lumen
Célula ductal pancreática
Sangre
Na+
ATP
K+
Cl−
HCO3− ← HCO3− + H+ →
H+
Na+
H2CO3
Anhidrasa carbónica
CO2 + H2O
Na+

Figura 8-21 **Mecanismo de la secreción pancreática.** El componente enzimático es producido por las células acinares, mientras que el componente acuoso lo producen las células centroacinares y ductales. ATP, Trifosfato de adenosina.

Tabla 8-5 Fuentes de enzimas digestivas

Nutriente Grupo	Saliva	Estómago	Páncreas	Mucosa intestinal
Hidratos de carbono	Amilasa	–	Amilasa	Sacarosa Maltasa Lactasa Trehalasa α-dextrinasa
Proteínas	–	Pepsina	Tripsina Quimiotripsina Carboxipeptidasa Elastasa	Aminooligopeptidasa Dipeptidasa Enterocinasa
Lípidos	Lipasa lingual	–	Lipasa-colipasa Fosfolipasa A_2 Colesterol éster hidrolasa	–

de Na^+ y K^+ son las mismas que sus concentraciones plasmáticas, pero las concentraciones de Cl^- y HCO_3^- varían en función del ritmo del flujo pancreático.

Las células centroacinares y ductales producen la secreción acuosa inicial, que es **isotónica** y contiene Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-. Esta secreción inicial es modificada a continuación por los procesos de transporte en las células epiteliales ductales del modo siguiente: la membrana apical de las células ductales contiene un intercambiador de Cl^--HCO_3^-, y la membrana basolateral contiene Na^+-K^+ ATPasa y un intercambiador de Na^+-H^+. En presencia de la anhidrasa carbónica, el CO_2 y el H_2O se combinan en las células para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. El HCO_3^- se segrega en el jugo pancreático gracias al intercambiador de Cl^--HCO_3^- en la membrana apical. Los H^+ se transportan hacia la sangre gracias al intercambiador de Na^+-H^+ en la membrana basolateral. El resultado neto o suma de estos procesos de transporte es la secreción neta de HCO_3^- en el jugo pancreático ductal y la absorción neta de H^+; la absorción de H^+ provoca la acidificación de la sangre venosa pancreática.

Efecto del ritmo de flujo sobre la composición del jugo pancreático

Las concentraciones de Na^+ y K^+ en el jugo pancreático permanecen constantes cuando varía el ritmo del flujo pancreático, mientras que las concentraciones de HCO_3^- y Cl^- sí se modifican (fig. 8-22). Recuérdese que se observa una relación similar, aunque no idéntica, entre la composición de la saliva y el ritmo del flujo salival. Hay una relación recíproca entre las concentraciones de Cl^- y HCO_3^- en el jugo pancreático, que se mantiene gracias al intercambiador de Cl^--HCO_3^- en la membrana apical de las células ductales (v. fig. 8-21). La concentración de HCO_3^- del jugo pancreático es máxima (y mucho mayor que la concentración plasmática de HCO_3^-) con los mayores ritmos de flujo pancreático (más de $30\,\mu l/min \times g$), mientras que la concentración de Cl^- es la menor. Con los ritmos de flujo más bajos, la concentración de HCO_3^- es mínima y la de Cl^-, máxima.

La relación entre el ritmo de flujo y las concentraciones relativas de Cl^- y HCO_3^- se explica del modo siguiente: a ritmos bajos (basales) de secreción pancreática, las células del páncreas segregan una solución isotónica compuesta principalmente de Na^+, Cl^- y H_2O. Sin embargo, cuando se estimulan (p. ej., por secretina), las células centroacinares y ductales, segregan cantidades incluso mayores de una solución isotónica con una composición diferente, principalmente de Na^+, HCO_3^- y H_2O.

Regulación de la secreción pancreática

La secreción pancreática cumple dos funciones: (1) segregar enzimas necesarias para la digestión de hidratos de carbono, proteínas y lípidos; la porción enzimática de la secreción pancreática realiza estas funciones digestivas, y (2) neutralizar los H^+ en el quimo vertido al duodeno desde el estómago. La porción acuosa de la secreción pancreática contiene HCO_3^-, que desempeña la función neutralizadora. Por tanto, es lógico que las porciones enzimática y acuosa estén reguladas por separado: la secreción acuosa es estimulada por la llegada de H^+ al duodeno, mientras que la secreción enzimática es estimulada por los productos de la digestión (péptidos pequeños, aminoácidos y ácidos grasos).

Al igual que la secreción gástrica, la secreción pancreática se divide en las fases cefálica, gástrica e intestinal. En el páncreas, las fases cefálica y gástrica son menos

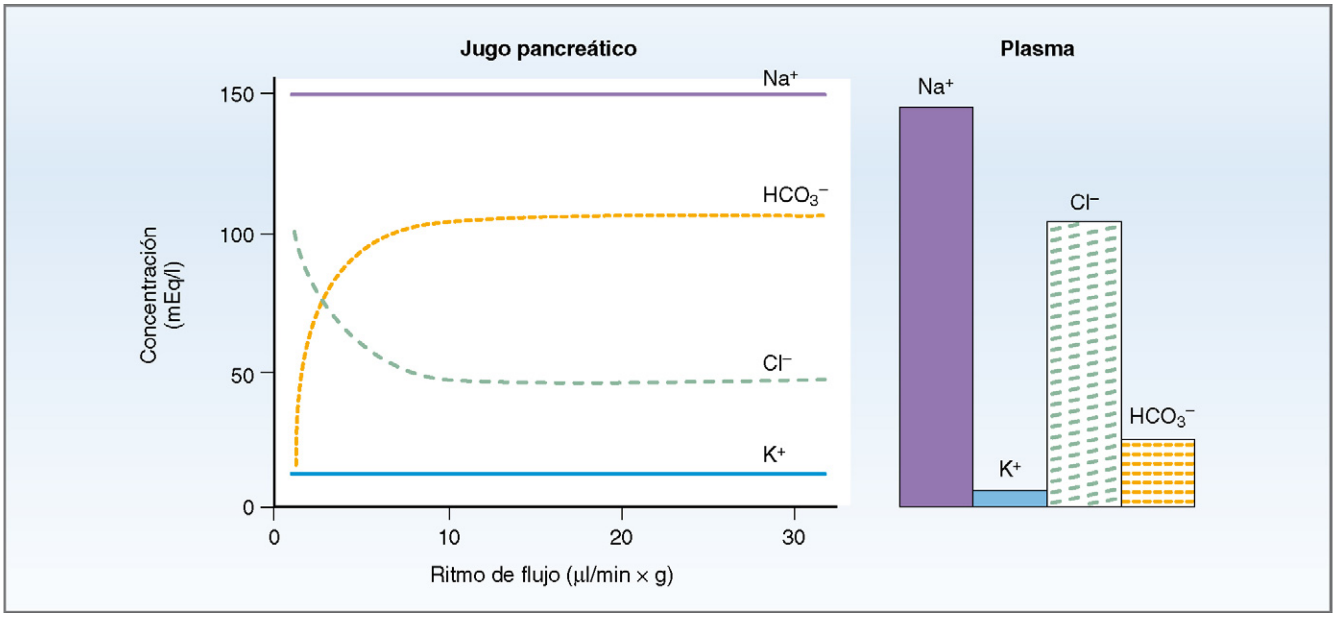


Figura 8-22 **Relación entre la composición del jugo pancreático y el ritmo de flujo pancreático.** Se compara la composición iónica del jugo pancreático con la del plasma.

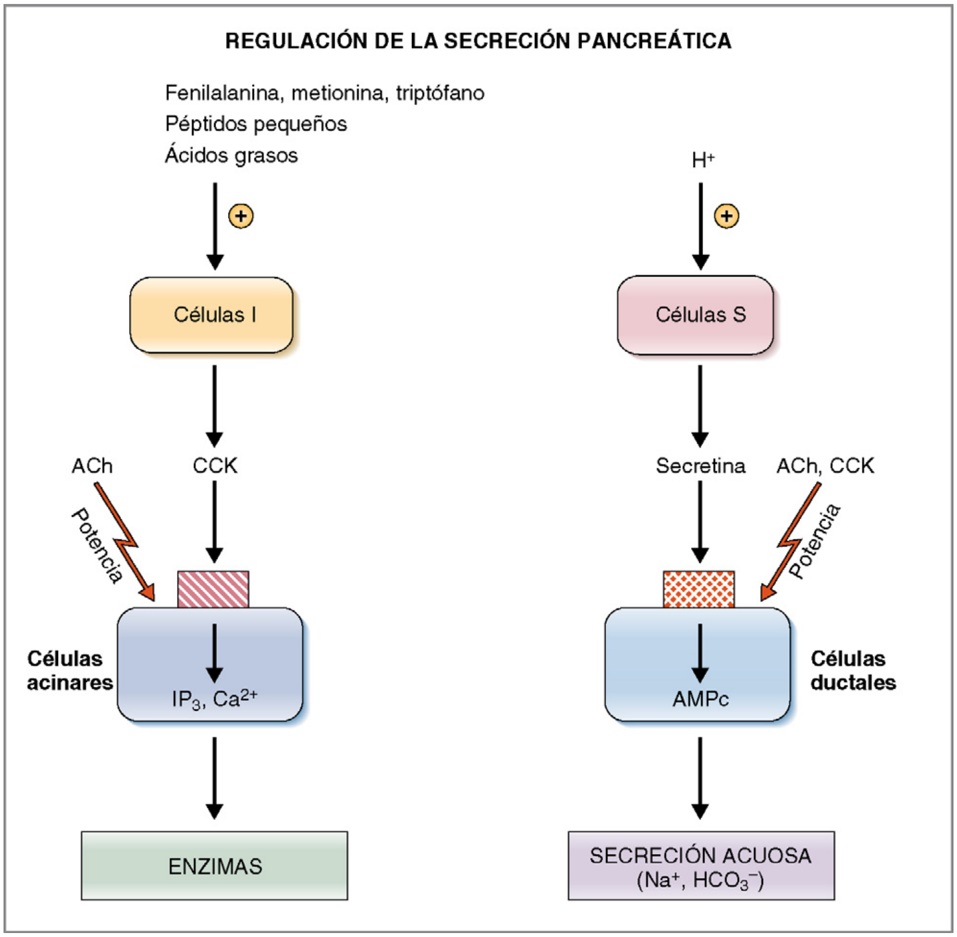


Figura 8-23 Regulación de la secreción pancreática. ACh, acetilcolina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CCK, colecistocinina; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato.

importantes que la intestinal. En pocas palabras, la **fase cefálica** se inicia por el olfato, el gusto y el acondicionamiento, y está mediada por el nervio vago. La fase cefálica produce principalmente una secreción enzimática. La **fase gástrica** se inicia por la distensión del estómago y también está mediada por el nervio vago. La fase gástrica produce principalmente una secreción enzimática.

La **fase intestinal** es la más importante y la responsable de aproximadamente el **80%** de la secreción pancreática. Durante esta fase se estimula *tanto* la secreción enzimática como la acuosa. En la figura 8-23 se muestra la regulación hormonal y nerviosa de las células acinares y ductales en la fase intestinal.

- **Células acinares (secreción enzimática).** Las células acinares pancreáticas tienen receptores para la CCK (receptores CCK-A) y receptores muscarínicos para la ACh. Durante la fase intestinal, la **CCK** es el estimulante más importante para la secreción enzimática. Las células I son estimuladas para segregar CCK por la presencia de aminoácidos, péptidos pequeños y ácidos grasos en el lumen intestinal. De los aminoácidos que estimulan la secreción de CCK, los más potentes son la fenilalanina, la metionina y el triptófano. Además, la **ACh** estimula la secreción enzimática y potencia la acción de la CCK a través de reflejos vagovagales.
- **Células ductales (secreción acuosa de Na^+, HCO_3^- y H_2O).** Las células ductales pancreáticas tienen receptores para la CCK, la ACh y la **secretina,** que es segregada por las células S del duodeno y es el estimulante principal de la secreción acuosa rica en HCO_3^-. La secretina se segrega en respuesta a la presencia de H^+ en el lumen del intestino, la cual señala la llegada de quimo ácido desde el estómago. Para garantizar que las lipasas pancreáticas se activarán (ya que a pH bajos están inactivas), el quimo ácido necesita ser neutralizado rápidamente por el jugo pancreático que contiene HCO_3^-. Los efectos de la secretina son potenciados tanto por CCK como por ACh.

SECRECIÓN BILIAR

La bilis es necesaria para la **digestión y la absorción de los lípidos** en el intestino delgado. Si se comparan con los hidratos de carbono y las proteínas, los lípidos plantean problemas especiales para su digestión y absorción, ya que son insolubles en agua. La bilis (una mezcla de sales biliares, pigmentos biliares y colesterol) resuelve este problema de insolubilidad. La bilis se produce y se segrega en el hígado, se almacena en la vesícula biliar y se expulsa hacia el lumen del intestino delgado cuando se estimula la contracción de la vesícula biliar. Las sales biliares emulsionan los lípidos en el lumen del intestino preparándolos para la digestión, y a continuación solubiliza los productos de la digestión de los lípidos en paquetes denominados micelas.

Generalidades del sistema biliar

Los componentes del sistema biliar son el hígado, la vesícula biliar y el conducto biliar, el duodeno, el íleon y la circulación portal (se muestran en la fig. 8-24). En este apartado comentaremos una serie de generalidades del sistema mediante la descripción detallada de los pasos en apartados posteriores.

Los hepatocitos del hígado sintetizan y segregan continuamente los constituyentes de la bilis (paso 1). Los componentes de la bilis son las **sales biliares,** el colesterol, los fosfolípidos, los pigmentos biliares, los iones y el agua. La bilis fluye desde el hígado a través de los conductos biliares y llena la vesícula biliar, donde se almacena (paso 2). A continuación, la vesícula biliar concentra las sales biliares gracias a la absorción de agua e iones.

La **CCK** se segrega cuando el quimo alcanza el intestino delgado. La CCK tiene dos acciones diferentes, pero coordinadas, sobre el sistema biliar: estimula la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi forzando a la bilis almacenada a fluir desde la vesícula biliar hacia el lumen del duodeno (paso 3). Las sales biliares emulsionan y solubilizan los lípidos de la dieta en el intestino delgado.

Las sales biliares recirculan al hígado a través de la **circulación enterohepática** (paso 4) cuando se ha completado la absorción de los lípidos. Entre los pasos de la circulación enterohepática están la absorción de las sales biliares desde el íleon hacia la circulación portal, el vertido de vuelta al hígado y la extracción de las sales biliares desde la sangre portal por parte de los hepatocitos (paso 5). La recirculación de las sales biliares hasta el hígado reduce la demanda de que se sinteticen sales biliares *nuevas*. El hígado debe reponer sólo el porcentaje pequeño de las sales biliares que se excretan por las heces.

Composición de la bilis

Como ya se ha señalado, la bilis es segregada continuamente por los hepatocitos. Los constituyentes orgánicos de la bilis son las sales biliares (50%), los pigmentos biliares como la bilirrubina (2%), el colesterol (4%) y los

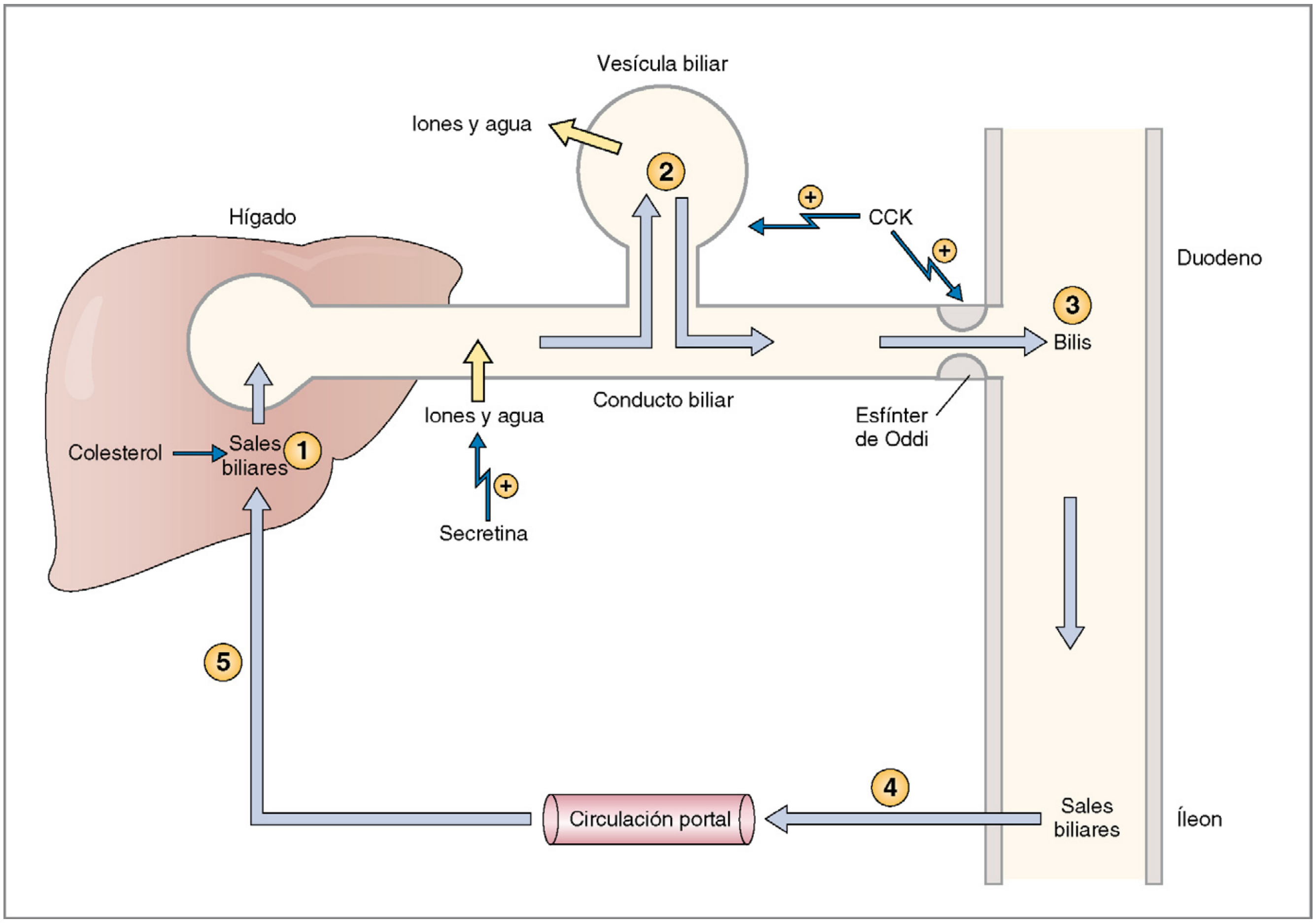


Figura 8-24 **Secreción y circulación enterohepática de las sales biliares.** *Las flechas azul claro* señalan el camino del flujo biliar; *las flechas amarillas* señalan el movimiento de los iones y el agua. CCK, colecistocinina.

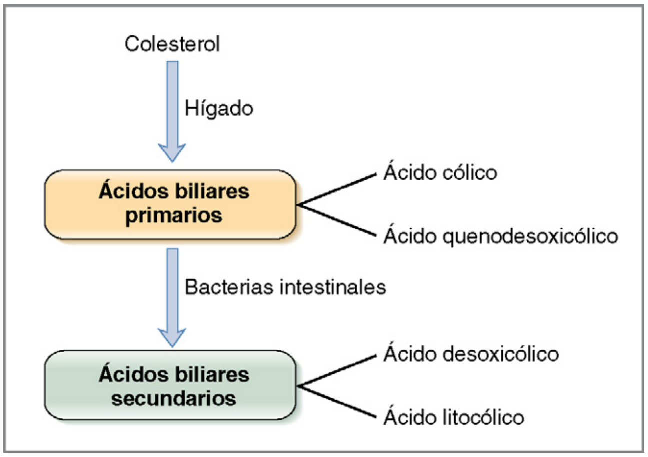


Figura 8-25 **Vías biosintéticas de los ácidos biliares.**

fosfolípidos (40%). La bilis contiene además electrolitos y agua secretadas por los hepatocitos que revisten los conductos biliares.

- Las **sales biliares** (incluidos los ácidos biliares) constituyen el 50% del componente orgánico de la bilis. La cantidad total de sales biliares es de aproximadamente 2,5 g, entre los que se incluyen las sales biliares en el hígado, los conductos biliares, la vesícula biliar y el intestino. Como se muestra en la figura 8-25, los hepatocitos sintetizan dos **ácidos biliares primarios,** el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Cuando estos dos ácidos biliares primarios se segregan al lumen del intestino, una porción de cada uno de ellos es deshidroxilada por las bacterias intestinales para producir dos **ácidos biliares secundarios:** el ácido desoxicólico y el ácido litocólico. De este modo, hay un total de 4 ácidos biliares en las cantidades relativas siguientes: ácido cólico > ácido quenodesoxicólico > ácido desoxicólico > ácido litocólico.

  El hígado conjuga los ácidos biliares con los aminoácidos glicina o taurina para formar las **sales biliares.** En consecuencia, hay un total de 8 sales biliares, cada una de las cuales se denomina según su ácido biliar progenitor y el aminoácido con el que se conjuga (p. ej., ácido glucocólico, ácido taurocólico). Esta conjugación modifica el pK de los ácidos biliares y hace que se vuelvan ***mucho más hidrosolubles,*** lo que se explica del modo siguiente: el pH del contenido duodenal oscila entre 3 y 5. Los ácidos biliares tienen unos pK de aproximadamente 7. Así, en el pH duodenal la mayoría de los ácidos biliares estará en su forma no ionizada (HA), que es insoluble en agua. Por otra parte, las sales biliares tienen unos pK que oscilan entre 1 y 4. En el pH duodenal, la mayoría de las sales biliares estará en su forma ionizada (A^-), que es soluble en agua. Así, las sales biliares son más solubles que los ácidos biliares en el contenido duodenal acuoso. La descripción del pH y del pK se puede consultar en el capítulo 7.

  La propiedad fundamental de las sales biliares es que son **anfipáticas,** lo que significa que las moléculas tienen porciones hidrófilas (hidrosolubles) e hidrófobas (liposolubles). Los grupos cargados negativamente, hidrofílicos, apuntan hacia el exterior desde un núcleo esteroideo hidrófobo, de modo que, en una interfase aceite-agua, la porción hidrófila de una molécula de la sal biliar se disuelve en la fase acuosa y la porción hidrófoba se disuelve en la fase oleosa.

  La función de las sales biliares, que depende de sus propiedades anfipáticas, es solubilizar los lípidos de la dieta. Sin las sales biliares, los lípidos serían insolubles en la solución acuosa en el lumen intestinal y por tanto serían menos susceptibles para la digestión y la absorción. A este respecto, la función principal de las sales biliares es **emulsionar** los lípidos de la dieta. Las sales biliares cargadas negativamente rodean los lípidos, creando gotículas lipídicas pequeñas en el lumen intestinal. Las cargas negativas en las sales biliares se repelen entre sí, de modo que las gotículas se dispersan en lugar de coalescer, incrementando de este modo el área de superficie para las enzimas digestivas. (Sin la emulsificación, los lípidos de la dieta coalescerían en «gotas» grandes con un área de superficie relativamente pequeña para la digestión.) El segundo papel de las sales biliares es formar **micelas** con los productos de la digestión de los lípidos, como monoglicéridos, lisolecitina y ácidos grasos. El núcleo de las micelas contiene estos productos lipídicos y la superficie de la micela está revestida con sales biliares. Las porciones hidrófobas de las moléculas de las sales biliares se disuelven en el núcleo lipídico de la micela, y las porciones hidrófilas se disuelven en la solución acuosa en el lumen intestinal. De este modo, los productos de la digestión lipídica hidrófobos se disuelven en un entorno acuoso, en cierto modo «hostil».

- Los **fosfolípidos y el colesterol** también son segregados a la bilis por los hepatocitos y se incluyen en las micelas con los productos de la digestión lipídica. Al igual que las sales biliares, los fosfolípidos son anfipáticos y ayudan a las sales biliares a formar las micelas. Las porciones hidrófobas de los fosfolípidos apuntan hacia el interior de la micela, mientras que las porciones hidrófilas se disuelven en la solución intestinal acuosa.

- La **bilirrubina** es un bioproducto del metabolismo de la hemoglobina de color amarillento y el principal **pigmento** biliar. Las células del sistema reticuloendotelial degradan la hemoglobina produciendo bilirrubina, que se lleva hasta la sangre unida a la albúmina. El hígado extrae la bilirrubina de la sangre y la conjuga con ácido glucurónico para formar **glucurónido de bilirrubina,** que se segrega a la bilis, siendo el responsable de su color amarillento. El glucurónido de bilirrubina o bilirrubina conjugada se segrega al intestino como un componente de la bilis. El glucurónido de bilirrubina se convierte de nuevo a bilirrubina en el lumen intestinal, convirtiéndose a continuación en **urobilinógeno** gracias a la acción de bacterias intestinales. Una porción del urobilinógeno recircula hasta el hígado, una porción se segrega por la orina y otra se oxida a **urobilina** y **estercobilina,** compuestos que dan a las heces su color oscuro.

- Los **iones y el agua** se segregan a la bilis desde las células epiteliales que revisten los conductos biliares. Los mecanismos secretores son los mismos que los de las células ductales. La secretina estimula la secreción de iones y agua por los conductos biliares, al igual que en los conductos pancreáticos.

Función de la vesícula biliar

La vesícula biliar desempeña las tres funciones siguientes: almacena la bilis, la concentra y cuando se estimula su contracción, la expulsa hacia el lumen del intestino delgado.

- **Llenado de la vesícula biliar.** Ya se ha indicado antes que los hepatocitos y las células ductales producen bilis continuamente. A medida que se va produciendo bilis en el hígado, fluye a través de los conductos biliares hacia la vesícula biliar, donde se almacena para una liberación posterior. Durante los períodos interdigestivos, la vesícula biliar puede llenarse gracias a que se relaja y a que el esfínter de Oddi está cerrado.
- **Concentración de la bilis.** Las células epiteliales de la vesícula biliar absorben iones y agua de forma isosmótica, del mismo modo que los procesos de reabsorción isosmóticos que tienen lugar en el túbulo proximal del riñón. Como no se absorben los componentes orgánicos de la bilis, va concentrándose a medida que se va eliminando el líquido isosmótico.
- **Eyección de la bilis.** La eyección de la bilis desde la vesícula biliar comienza en los 30 min posteriores a la ingestión de alimento. El estímulo principal para la eyección de la bilis es la CCK, que es segregada por las células I en respuesta a aminoácidos, péptidos pequeños y ácidos grasos. Como ya se ha indicado, la **CCK** desempeña dos efectos simultáneos que dan lugar a la eyección de la bilis desde la vesícula biliar: (1) **contracción de la vesícula biliar** y (2) **la relajación del esfínter de Oddi** (un engrosamiento del músculo liso del conducto biliar a su entrada en el duodeno). La bilis es expulsada en forma de «chorros» pulsátiles, no como una corriente continua. El patrón pulsátil se debe a las contracciones rítmicas del duodeno. La bilis es expulsada cuando el duodeno está relajado y la presión es baja; la bilis no se expulsa contra una presión mayor cuando el duodeno está contrayéndose y la presión duodenal es más alta.

Circulación enterohepática de las sales biliares

En condiciones normales, la mayor parte de las sales biliares segregadas recircula hasta el hígado a través de la circulación enterohepática (circulación entre el intestino y el hígado), en lugar de ser excretadas por las heces. Los pasos de la circulación enterohepática son los siguientes (v. fig. 8-24):

1. En el **íleon,** las sales biliares son transportadas desde el lumen intestinal hacia la sangre portal gracias a **cotransportadores de sales biliares y Na^+** (paso 4, fig. 8-24). Es significativo que este paso de la recirculación se localice en el intestino delgado *terminal* (íleon), de manera que las sales biliares están presentes en concentraciones altas a lo largo *de todo* el intestino delgado para maximizar la digestión y la absorción de los lípidos.
2. La sangre portal transporta las sales biliares hasta el hígado (paso 5, fig. 8-24).
3. El hígado extrae las sales biliares de la sangre portal y las añade a la reserva de ácidos biliares y sales biliares hepáticas. Por tanto, el hígado debe reemplazar, mediante síntesis, sólo un pequeño porcentaje de sales biliares que no recirculan (esto es, las que se excretan por las heces); las pérdidas fecales rondan los **600 mg/día** (de la reserva total de sales biliares de 2,5 g). El hígado «sabe» qué cantidad de ácidos biliares nuevos debe sintetizar a diario, ya que la síntesis de ácidos biliares está bajo el control de una retroalimentación negativa de las sales biliares. La enzima limitadora del ritmo en la vía biosintética, la **colesterol 7α-hidroxilasa,** es inhibida por las sales biliares. Cuando recirculan al hígado cantidades mayores de sales biliares, disminuye la demanda de la síntesis y se inhibe la enzima. Cuando recirculan al hígado cantidades menores de sales biliares, aumenta la demanda de la síntesis y se estimula la enzima. La recirculación de las sales biliares hasta el hígado estimula también la secreción biliar, en lo que se denomina **efecto colerético.**

La recirculación de las sales biliares hasta el hígado en las personas que se han sometido a una **resección ileal** (extirpación del íleon) está interrumpida y se excretan por las heces grandes cantidades de sales biliares. Las pérdidas fecales excesivas disminuyen la reserva total de sales biliares y ácidos biliares, ya que la síntesis de ácidos biliares nuevos, aunque está sumamente estimulada, no puede mantener el mismo ritmo que las pérdidas. Una consecuencia de la disminución del contenido de sales biliares es el deterioro de la absorción de lípidos de la dieta y el desarrollo de esteatorrea (cuadro 8-1).

Digestión y absorción

La digestión y la absorción son las últimas funciones del tracto gastrointestinal.

La **digestión** es la degradación química de los alimentos ingeridos en moléculas absorbibles. Las enzimas digestivas son segregadas en los jugos salival, gástrico y pancreático, y también están presentes en la membrana apical de las células epiteliales intestinales. En la tabla 8-5 se enumeran las fuentes de las diversas enzimas digestivas, mientras que en la tabla 8-6 se resumen las funciones digestiva y de absorción.

La **absorción** es el movimiento de nutrientes, agua y electrolitos desde el lumen del intestino a la sangre. Existen dos vías de absorción, una celular y otra paracelular. En la **vía celular,** la sustancia atraviesa la membrana apical

CUADRO 8-1 Fisiología clínica: resección del íleon

DESCRIPCIÓN DEL CASO. A una mujer de 36 años se le ha extirpado el 75% del íleon después de una perforación secundaria a una enfermedad de Crohn grave (enfermedad inflamatoria crónica del intestino). En su tratamiento posquirúrgico se programa la administración mensual de vitamina B_{12} por vía parenteral. Después de la cirugía sufre diarrea y observa gotitas aceitosas en sus heces. Su médico le prescribe colestiramina para controlar la diarrea, pero sigue presentando esteatorrea.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La enfermedad de Crohn grave de esta mujer le ha provocado una perforación intestinal que ha requerido una ileostomía subtotal, con extirpación de la porción terminal del intestino delgado. Entre las consecuencias de la resección del íleon están la disminución de la recirculación de los ácidos biliares y la absorción del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12}.

En las personas sanas con un íleon intacto, el 95% de los ácidos biliares segregados en la bilis regresa al hígado a través de la circulación enterohepática, en lugar de ser excretados en las heces. Esta recirculación reduce la demanda sobre el hígado para la síntesis de ácidos biliares nuevos. En un paciente que se ha sometido a resección del íleon, la mayoría de los ácidos biliares segregados se pierde en las heces, aumentando la demanda para la síntesis de ácidos biliares nuevos. El hígado es incapaz de seguir el ritmo de esta demanda, con lo que disminuyen las reservas de ácidos biliares totales. Como las reservas están reducidas, se segregan cantidades inadecuadas de ácidos biliares al intestino delgado, quedando afectada tanto la emulsión de los lípidos de la dieta como la formación de micelas para la absorción de los lípidos. Como consecuencia, se excretan lípidos de la dieta en las heces, observándose como gotitas oleosas en las heces (esteatorrea).

Esta paciente ha perdido otra función importante del íleon, como es la absorción de la vitamina B_{12}. Normalmente, el íleon es el lugar de absorción del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12}. El factor intrínseco es segregado por las células parietales gástricas, forma un complejo estable con la vitamina B_{12} de la dieta y a continuación, el complejo se absorbe en el íleon. La paciente es incapaz de absorber la vitamina B_{12} y debe recibir inyecciones mensuales, con lo que se obvia la vía de absorción intestinal.

La diarrea de la paciente se debe, en parte, a las elevadas concentraciones de ácidos biliares en el lumen del colon (porque no recirculan). Los ácidos biliares estimulan la secreción de Cl^- dependiente de AMPc en las células epiteliales del colon. Cuando se estimula la secreción de Cl^-, el Na^+ y el agua siguen al Cl^- hacia el lumen, provocando diarrea secretora (a veces llamada diarrea de ácidos biliares).

TRATAMIENTO. La colestiramina, utilizada para tratar la diarrea de ácidos biliares, se une a estos ácidos en el colon. En su forma unida, los ácidos biliares no estimulan la secreción de Cl^- ni provocan diarrea secretora. Sin embargo, la paciente seguirá teniendo esteatorrea.

Tabla 8-6 Resumen de los mecanismos de la digestión y la absorción de los nutrientes

Nutriente	Productos de la digestión	Localización de la absorción	Mecanismo
Hidratos de carbono	Glucosa Galactosa Fructosa	Intestino delgado	Cotransporte de Na^+-glucosa Cotransporte de Na^+-galactosa Difusión facilitada
Proteínas	Aminoácidos Dipéptidos Tripéptidos	Intestino delgado	Cotransporte de Na^+-aminoácidos Cotransporte de H^+-dipéptidos Cotransporte de H^+-tripéptidos
Lípidos	Ácidos grasos Monoglicéridos Colesterol	Intestino delgado	Las sales biliares forman micelas en el intestino delgado Difusión de ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol en las células intestinales Reesterificación en la célula a triglicéridos y fosfolípidos Se forman quilomicrones en la célula (requieren apoproteínas) y son transferidos a la linfa
Vitaminas liposolubles		Intestino delgado	Se forman micelas con sales biliares y productos de la digestión lipídica Difusión hacia la célula intestinal
Vitaminas hidrosolubles		Intestino delgado	Cotransporte dependiente de Na^+
Vitamina B_{12}		Íleon	Factor intrínseco
Sales biliares		Íleon	Cotransporte de Na^+-sales biliares
Ca^{2+}		Intestino delgado	Proteína de unión al Ca^{2+} dependiente de la vitamina D
Fe^{2+}	Fe^{3+} reducido a Fe^{2+}	Intestino delgado	Se une a la apoferritina en la célula intestinal Se une a la transferrina en la sangre

(luminal), penetra en la célula epitelial y a continuación es forzada hacia el exterior a través de la membrana basolateral hasta la sangre. Los transportadores en las membranas apical y basolateral son responsables de los procesos de absorción. En la **vía paracelular,** las sustancias se mueven a través de uniones herméticas entre las células epiteliales, por los espacios intercelulares, hacia la sangre.

La estructura de la mucosa intestinal es idónea para la absorción de cantidades grandes de nutrientes. Las características estructurales denominadas vellosidades y microvellosidades aumentan el área de superficie del intestino delgado, maximizando la exposición de los nutrientes a las enzimas digestivas y creando una superficie de absorción grande. La superficie del intestino delgado está dispuesta en pliegues longitudinales, denominados pliegues de Kerckring. Las **vellosidades** tienen forma de dedos y se proyectan a partir de estos pliegues. Son más largas en el duodeno, donde se produce la mayor parte de la digestión y la absorción, y más cortas en el íleon terminal. Las superficies de las vellosidades están recubiertas de **células epiteliales** (enterocitos) intercaladas con células secretoras de moco (células con forma de copa). La superficie apical de las células epiteliales se expande aún más gracias a pliegues diminutos denominados **microvellosidades.** La superficie de la microvellosidad se denomina **borde en cepillo** debido a su aspecto «en forma de cepillo» al microscopio de luz. En conjunto, los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades aumentan el área de superficie total en unas 600 veces.

Las células epiteliales del intestino delgado poseen uno de los índices de recambio más altos de cualquiera de las células del cuerpo, ya que son sustituidas cada 3 a 6 días. Este índice de recambio tan alto de las células mucosas las convierte en células particularmente sensibles a los efectos de la irradiación y la quimioterapia.

HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono constituyen, aproximadamente, el 50% de la dieta norteamericana habitual. Los hidratos de carbono ingeridos son polisacáridos, disacáridos (sacarosa, lactosa, maltosa y trehalosa) y pequeñas cantidades de monosacáridos (glucosa y fructosa).

Digestión de los hidratos de carbono

Las células epiteliales intestinales sólo pueden absorber monosacáridos. Por tanto, para poder ser absorbidos, todos los hidratos de carbono ingeridos deben ser digeridos a monosacáridos: glucosa, galactosa o fructosa. En la figura 8-26 se representan las vías para la digestión de los hidratos de carbono. El almidón se digiere en primer lugar a disacáridos y estos se digieren a continuación a monosacáridos.

La digestión del **almidón** comienza con la **α-amilasa.** La amilasa salival inicia el proceso de la digestión del almidón en la boca; sin embargo, su papel global es pequeño, porque se inactiva con el pH bajo del contenido gástrico. La amilasa pancreática digiere los enlaces 1,4 glucosídicos interiores del almidón, produciendo tres disacáridos, dextrinas α-límite, maltosa y maltotriosa. Estos disacáridos se digieren a continuación a monosacáridos por las enzimas del borde en cepillo intestinal, **α-dextrinasa, maltasa** y **sacarasa.** El producto de cada uno de estos pasos digestivos finales es la glucosa, un monosacárido que puede ser absorbido por las células epiteliales.

Los tres **disacáridos** en los alimentos son trehalosa, lactosa y sacarosa. No requieren del paso digestivo de la amilasa, ya que ya están en forma de disacáridos. Cada molécula de disacárido se digiere a dos moléculas de monosacáridos por las enzimas **trehalasa, lactasa y sacarasa.** Así, la trehalosa se digiere por la trehalasa hasta dos moléculas de glucosa; la lactosa se digiere por la lactasa a glucosa y galactosa, y la sacarosa se digiere por la sacarasa a glucosa y fructosa.

Resumiendo, hay tres productos finales de la digestión de los hidratos de carbono: glucosa, galactosa y fructosa; cada uno de ellos puede ser absorbido por las células epiteliales intestinales.

Absorción de los hidratos de carbono

En la figura 8-27 se muestra el mecanismo de la absorción de los monosacáridos por las células epiteliales

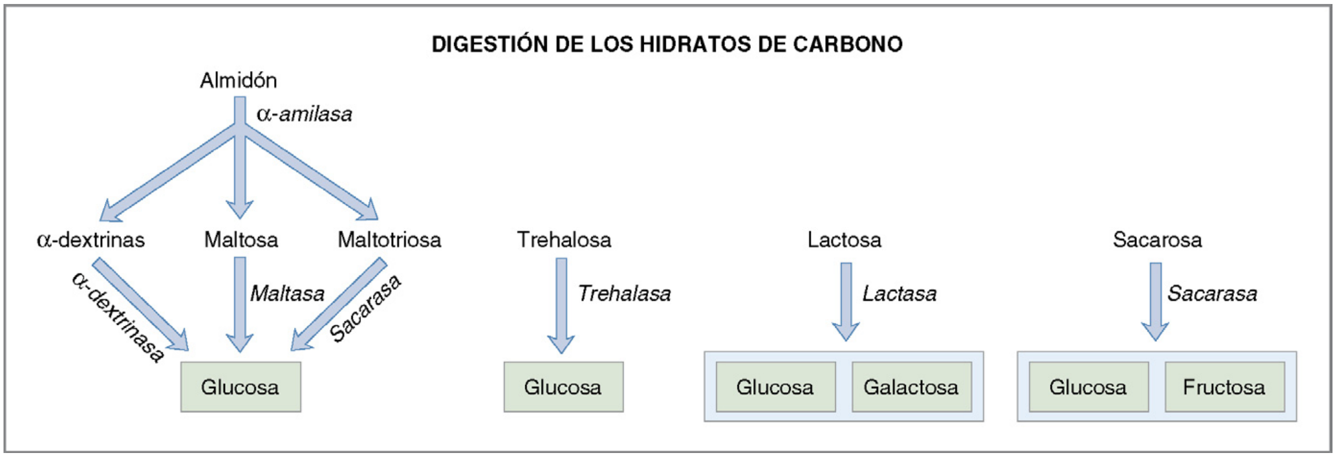


Figura 8-26 Digestión de los hidratos de carbono en el intestino delgado.

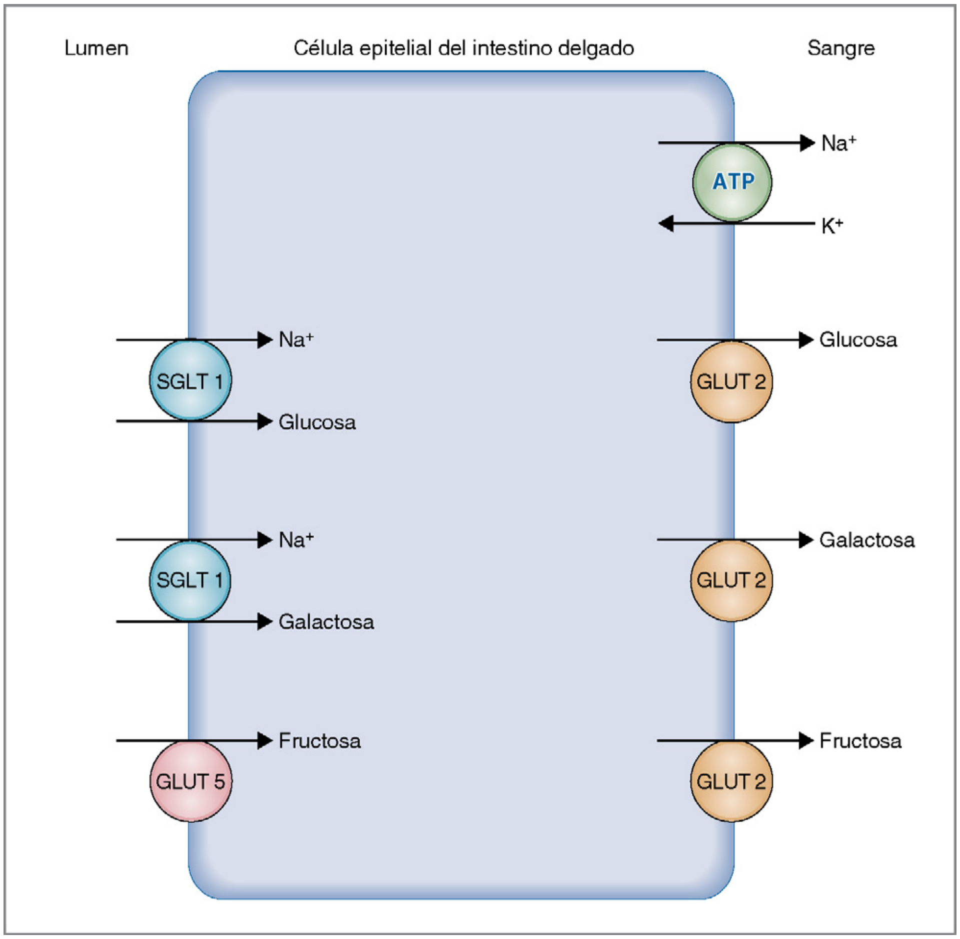


Figura 8-27 Mecanismo de la absorción de los monosacáridos por las células epiteliales en el intestino delgado. ATP, trifosfato de adenosina.

intestinales. La glucosa y la galactosa son absorbidas por mecanismos en los que interviene el cotransporte dependiente de Na^+. La fructosa se absorbe mediante difusión facilitada.

La **glucosa y la galactosa** se absorben a través de la membrana apical mediante mecanismos de transporte activo secundarios similares a los que se observan al principio del túbulo contorneado proximal. Tanto la glucosa como la galactosa se desplazan desde el lumen intestinal hacia la célula en el **cotransportador de Na^+-glucosa (SGLT 1),** contra el gradiente electroquímico. La energía para este paso no proviene directamente del trifosfato de adenosina (ATP), sino del gradiente de Na^+ a través de la membrana apical; el gradiente de Na^+, por supuesto, es creado y mantenido por la Na^+-K^+ ATPasa en la membrana basolateral. La glucosa y la galactosa son expulsadas desde la célula hacia la sangre, a través de la membrana basolateral, mediante difusión facilitada **(GLUT 2).**

La **fructosa** se trata de modo diferente que la glucosa y la galactosa. Su absorción no lleva implícito un paso que requiera energía ni un cotransportador en la membrana apical. En su lugar, la fructosa es transportada a través de las membranas apical y basolateral mediante difusión facilitada; en la membrana apical, el transportador específico para la fructosa se denomina GLUT 5, mientras que en la membrana basolateral la fructosa es transportada por GLUT 2. Dado que sólo está implicada la difusión facilitada, la fructosa no puede absorberse en contra de un gradiente electroquímico (a diferencia de la glucosa y la galactosa).

Trastornos de la digestión y la absorción de los hidratos de carbono

La mayoría de los trastornos de la absorción de los hidratos de carbono es resultado de un fallo en la degradación de los hidratos de carbono ingeridos hasta una forma absorbible (es decir, hasta monosacáridos). Si quedan hidratos de carbono no absorbibles (p. ej., disacáridos) en el lumen gastrointestinal, «mantendrán» una cantidad equivalente de agua para mantener los contenidos intestinales isosmóticos. La retención de este soluto y agua en el intestino provoca diarrea osmótica.

La **intolerancia a la lactosa,** secundaria a un **déficit de lactasa,** es un ejemplo habitual del fracaso en la digestión de los hidratos de carbono a una forma absorbible. En este trastorno hay una deficiencia o una ausencia de lactasa del borde en cepillo y la lactosa no se digiere hasta glucosa y galactosa. Si se ingiere la lactosa en forma de leche o de productos lácteos, ésta se mantiene sin digerir en el lumen del intestino. La lactosa es un disacárido, no puede absorberse, retiene agua en el lumen y provoca **diarrea osmótica.** Los individuos con intolerancia a la lactosa deberían evitar el consumo de productos lácteos o, si los toman, deben consumirlos con un suplemento de lactasa (cuadro 8-2).

CUADRO 8-2 Fisiología clínica: intolerancia a la lactosa

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una estudiante universitaria de 18 años refiere diarrea, distensión abdominal y gases cuando bebe leche. Cree que siempre ha tenido problemas para digerir la leche. El médico sospecha que la paciente padece intolerancia a la lactosa. Le pide que no tome leche durante 2 semanas y que observe la presencia de diarrea o de gases excesivos. Durante este período no observa ninguno de estos síntomas.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La joven padece déficit de lactasa, una ausencia parcial o total de la enzima lactasa del borde en cepillo intestinal. La lactasa es esencial para la digestión de la lactosa de la dieta (un disacárido presente en la leche) a glucosa y galactosa. Cuando hay un déficit de lactasa, no puede digerirse la lactosa hasta monosacáridos absorbibles y permanece intacta en el lumen intestinal. Allí se comporta como un soluto osmóticamente activo: retiene agua osmóticamente y produce diarrea osmótica. El exceso de gas se debe a la fermentación de la lactosa no absorbida y no digerida a metano e hidrógeno.

TRATAMIENTO. Aparentemente, este defecto solamente es específico para la lactasa; el resto de enzimas del borde en cepillo (p. ej., α-dextrinasa, maltasa, sacarasa y trehalasa) son normales en esta mujer. Por tanto, solamente debe eliminarse la lactosa de su dieta evitando los productos lácteos. Otra alternativa consiste en ingerir comprimidos de lactasa junto con la leche para asegurarse una digestión adecuada de la lactosa a monosacáridos. No se necesitan pruebas ni tratamientos adicionales.

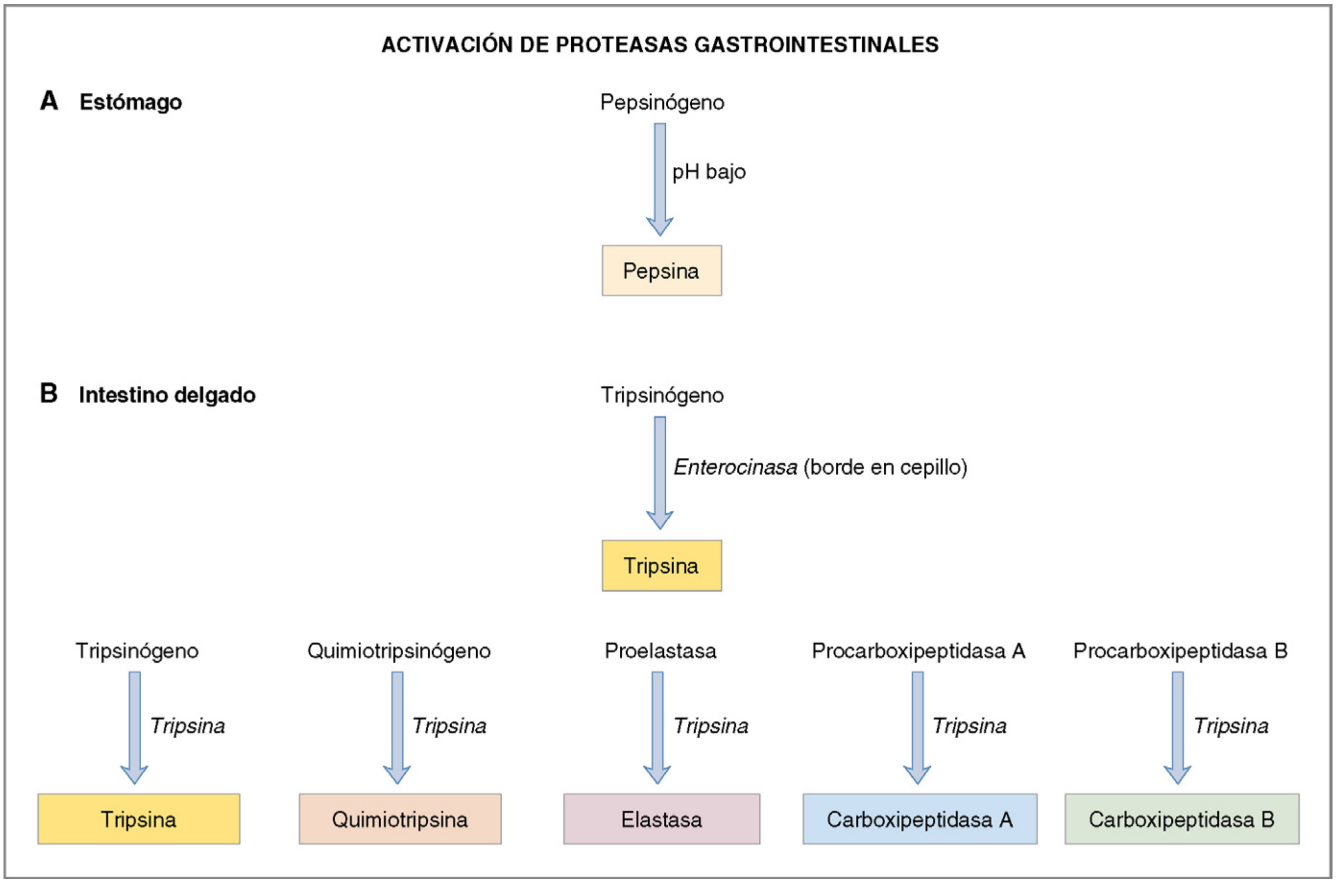

ACTIVACIÓN DE PROTEASAS GASTROINTESTINALES
A Estómago
Pepsinógeno
pH bajo
Pepsina
B Intestino delgado
Tripsinógeno
Enterocinasa (borde en cepillo)
Tripsina
Tripsinógeno
Tripsina
Tripsina
Quimiotripsinógeno
Tripsina
Quimiotripsina
Proelastasa
Tripsina
Elastasa
Procarboxipeptidasa A
Tripsina
Carboxipeptidasa A
Procarboxipeptidasa B
Tripsina
Carboxipeptidasa B

Figura 8-28 Activación de las proteasas en el estómago (A) y en el intestino delgado (B). La tripsina autocataliza su propia activación y la activación de otras proenzimas.

PROTEÍNAS

Las proteínas de la dieta se digieren hasta formas absorbibles (esto es, aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos) gracias a la acción de proteasas en el estómago y en el intestino delgado, y a continuación se absorben hacia la sangre. Las proteínas contenidas en las secreciones gastrointestinales (p. ej., enzimas pancreáticas) se digieren y se absorben de forma similar.

Digestión de las proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la acción de la pepsina y se completa en el intestino delgado con proteasas pancreáticas y del borde en cepillo (figs. 8-28 y 8-29). Las dos clases de proteasas son endopeptidasas y exopeptidasas. Las **endopeptidasas** hidrolizan los enlaces peptídicos interiores de las proteínas. Las endopeptidasas del tracto gastrointestinal son pepsina, tripsina,

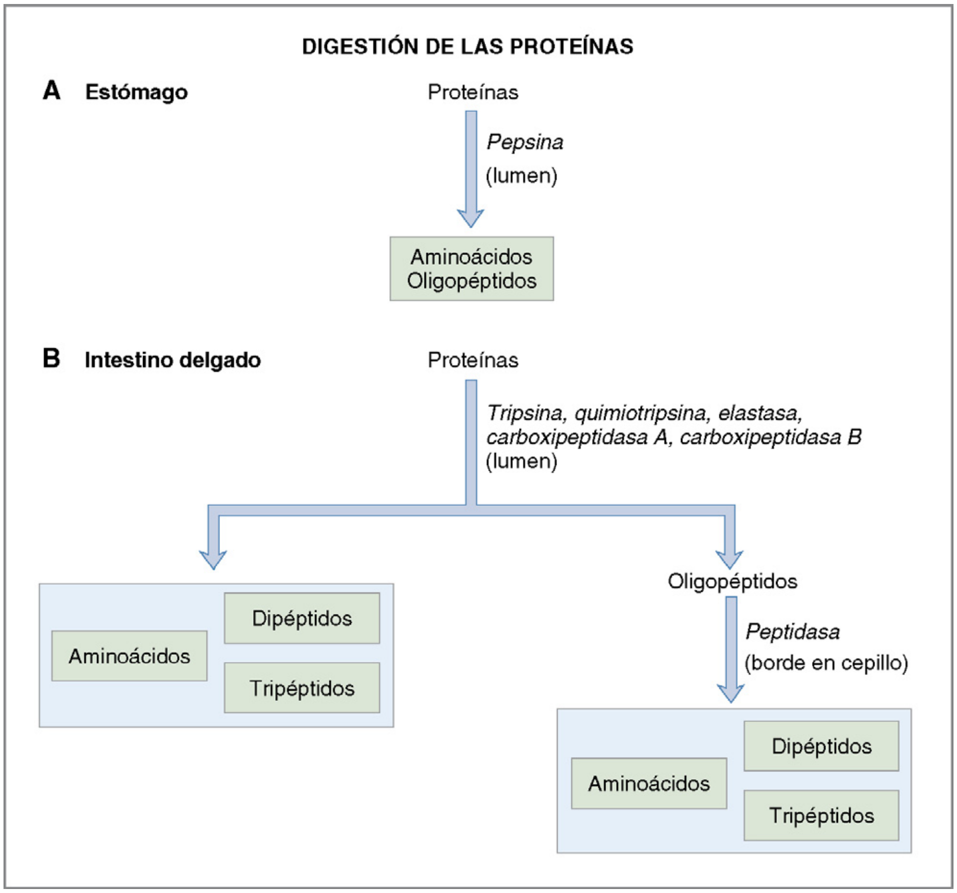


Figura 8-29 **Digestión de las proteínas en el estómago (A) y en el intestino delgado (B).**

quimiotripsina y elastasa. Las **exopeptidasas** hidrolizan un aminoácido a la vez desde los extremos C-terminal de las proteínas y los péptidos. Las exopeptidasas del tracto gastrointestinal son las carboxipeptidasas A y B.

Como ya se ha señalado, la digestión de las proteínas comienza por la acción de la **pepsina** en el **estómago.** Las células principales gástricas segregan el precursor inactivo de la pepsina, el pepsinógeno. Éste se activa a pepsina con valores de pH gástrico bajos. Hay tres isoenzimas de la pepsina, cada una de las cuales con un pH óptimo que va de 1 a 3; la pepsina se desnaturaliza y se inactiva por encima de un pH de 5. Por tanto, la pepsina está activa cuando el pH del estómago es bajo y sus acciones finalizan en el duodeno, donde las secreciones de HCO_3^- pancreáticas neutralizan a los H^+ gástricos y aumentan el pH. Es interesante señalar que la pepsina *no es esencial* para la digestión proteica normal. La digestión y la absorción de las proteínas es normal en las personas a las que se les ha extirpado el estómago o en aquellas que no segregan H^+ gástricos. Estos ejemplos demuestran que las proteasas pancreáticas y del borde en cepillo pueden digerir por sí solas las proteínas ingeridas.

La digestión proteica continúa en el **intestino delgado** con las acciones combinadas de las proteasas pancreáticas y del borde en cepillo. Cinco proteasas pancreáticas principales se segregan en forma de precursores inactivos: tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasa A y procarboxipeptidasa B (v. fig. 8-28).

El primer paso en la digestión proteica intestinal es la activación del tripsinógeno a su forma activa, la **tripsina,** gracias a la enzima **enterocinasa** del borde en cepillo. Inicialmente se produce una cantidad pequeña de tripsina, que cataliza a continuación la conversión del resto de precursores inactivos a sus enzimas activas. Incluso el tripsinógeno restante se *autocataliza* por la tripsina para formar más cantidad de tripsina. Los pasos de la activación dan lugar a cinco enzimas activas para la digestión proteica: tripsina, quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasa A y carboxipeptidasa B. Estas proteasas pancreáticas hidrolizan a continuación las proteínas de la dieta a aminoácidos, dipéptidos y péptidos más grandes denominados oligopéptidos. Sólo son absorbibles los aminoácidos, los dipéptidos y los tripéptidos. Los oligopéptidos siguen hidrolizándose por medio de las proteasas del borde en cepillo, dando lugar a moléculas absorbibles de menor tamaño (v. fig. 8-29). Finalmente, las proteasas pancreáticas se digieren a sí mismas y entre sí.

Absorción de las proteínas

Como ya se ha mencionado, los productos de la digestión de las proteínas son aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos. Cada forma puede ser absorbida por las células epiteliales intestinales. Merece la pena destacar el contraste entre las proteínas y los hidratos de carbono: estos últimos sólo son absorbibles en forma de monosacáridos, mientras que las proteínas son absorbibles en unidades de mayor tamaño.

Los **L-aminoácidos** se absorben mediante mecanismos análogos a los de la absorción de los monosacáridos (fig. 8-30). Los aminoácidos son transportados desde el lumen hacia la célula gracias a la acción de cotransportadores de Na^+ y aminoácidos en la membrana apical, gracias a la energía proporcionada por el gradiente de Na^+. Hay 4 cotransportadores independientes: uno para los aminoácidos neutros, otro para los ácidos, otro para los básicos y el último para los imino aminoácidos. A continuación, los aminoácidos son transportados hacia la sangre a través de la membrana basolateral mediante difusión facilitada, de nuevo gracias a mecanismos diferentes para los aminoácidos neutros, los ácidos, los básicos y el imino.

La mayor parte de las proteínas ingeridas es absorbida por las células epiteliales intestinales en forma de **dipéptidos** y **tripéptidos,** en lugar de hacerlo en forma de aminoácidos libres. Distintos cotransportadores dependientes de H^+ en la membrana apical transportan los dipéptidos y los tripéptidos desde el lumen intestinal hacia el interior de la célula utilizando un gradiente de iones H^+ creado por el intercambiador de Na^+-H^+ en la membrana apical (no se muestra en la fig. 8-30). Una vez en el interior de la célula, la mayoría de los dipéptidos y los tripéptidos se hidroliza a aminoácidos gracias a peptidasas citosólicas, produciendo aminoácidos que salen de la célula mediante difusión facilitada; los dipéptidos y los tripéptidos restantes se absorben sin modificarse.

Trastornos de la digestión y la absorción de las proteínas

Los trastornos de la digestión o la absorción de las proteínas se producen cuando hay una deficiencia de enzimas pancreáticas *o* cuando hay un defecto en los transportadores de las células epiteliales intestinales.

En trastornos del páncreas exocrino como la **pancreatitis crónica** y la **fibrosis quística,** existe una deficiencia de todas las enzimas pancreáticas, incluidas las proteasas. Las proteínas de la dieta no pueden absorberse si no son digeridas por proteasas a aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos. La ausencia *exclusiva* de tripsina *da el aspecto* de que faltan todas las enzimas pancreáticas, ya que la tripsina es necesaria para la activación de todas las enzimas precursoras (incluida la propia tripsina) hacia sus formas activas (v. fig. 8-28).

El defecto o la ausencia del cotransportador de Na^+-aminoácidos da lugar a varias enfermedades. La **cistinuria** es un trastorno genético en el que está ausente el transportador para los aminoácidos dibásicos cistina, lisina, arginina y ornitina, tanto en el intestino delgado como en el riñón. Como resultado de esta deficiencia, no se absorbe ninguno de estos aminoácidos en el intestino ni se reabsorben en el riñón. El defecto intestinal da lugar a un fallo de la absorción de los aminoácidos, que se excretan por las heces. El defecto renal provoca un incremento en la excreción de estos aminoácidos concretos y es la que otorga su nombre a la enfermedad, de modo que la cistinuria consiste en un aumento de la excreción de cistina.

LÍPIDOS

Los lípidos de la dieta comprenden los triglicéridos, el colesterol y los fosfolípidos. Un factor que complica notablemente la digestión y la absorción de los lípidos es su insolubilidad en agua (hidrofobicidad). Como el tracto gastrointestinal está lleno de un líquido acuoso, los lípidos deben solubilizarse en cierto modo para poder ser digeridos y absorbidos. Así, los mecanismos para el procesamiento de los lípidos son más complicados que los de los hidratos de carbono y las proteínas, que son hidrosolubles.

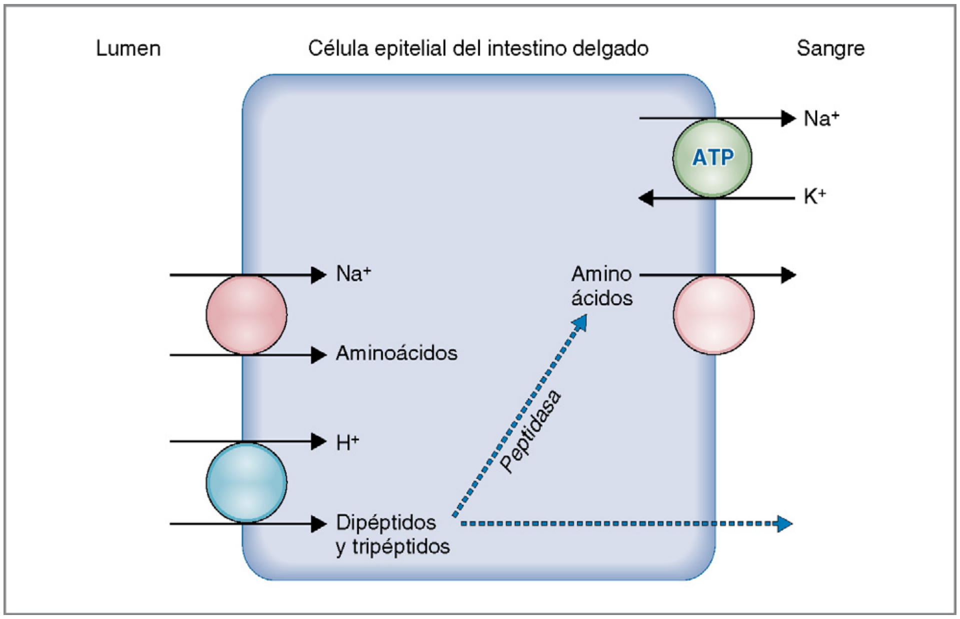


Figura 8-30 Mecanismo de la absorción de los aminoácidos, los dipéptidos y los tripéptidos en el intestino delgado. ATP, trifosfato de adenosina.

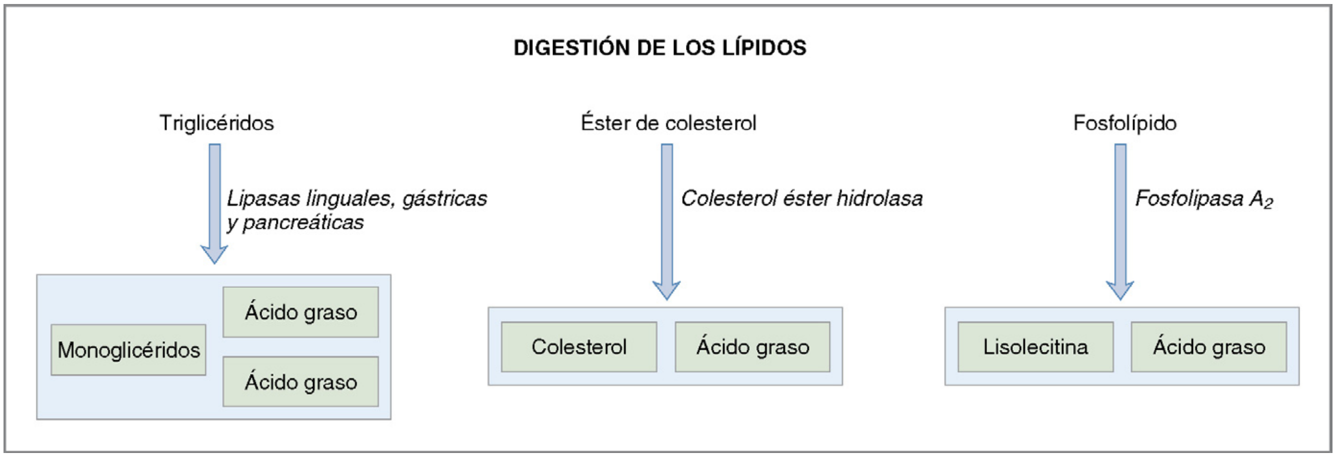


Figura 8-31 **Digestión de los lípidos en el intestino delgado.**

Digestión de los lípidos

La digestión de los lípidos de la dieta comienza en el estómago por la acción de las lipasas linguales y gástricas y se completa en el intestino delgado por la acción de enzimas pancreáticas como la lipasa pancreática, la hidrolasa del éster de colesterol y la fosfolipasa A_2 (fig. 8-31).

ESTÓMAGO

La función del estómago en la digestión de los lípidos es agitar y mezclar los lípidos de la dieta e iniciar la digestión enzimática. La agitación degrada los lípidos en gotículas de pequeño tamaño, aumentando el área de superficie para la acción de las enzimas digestivas. Las gotículas lipídicas se emulsionan (se mantienen separadas) en el estómago mediante proteínas de la dieta. (Los ácidos biliares, que son las sustancias emulsionadoras principales en el intestino delgado, no están presentes en el contenido gástrico.) Las **lipasas linguales y gástricas** inician la digestión de los lípidos hidrolizando aproximadamente el 10% de los triglicéridos ingeridos hasta glicerol y ácidos grasos libres. Una de las contribuciones más importantes del estómago a la digestión global de los lípidos (y a la absorción) es que vacía el quimo lentamente hacia el intestino delgado, proporcionando el tiempo suficiente para que las enzimas pancreáticas digieran los lípidos. El ritmo de **vaciamiento gástrico,** de vital importancia para los pasos siguientes de la digestión y la absorción, se **ralentiza por la CCK.** La CCK se segrega cuando aparecen los lípidos de la dieta en el intestino delgado por primera vez.

INTESTINO DELGADO

La mayor parte de la digestión de los lípidos se produce en el intestino delgado, donde las condiciones son más favorables que en el estómago. Las **sales biliares** se segregan hacia el lumen del intestino delgado. Estas sales biliares, junto con la lisolecitina y los productos de la digestión lipídica, rodean y emulsionan los lípidos de la dieta. La **emulsificación** da lugar a gotículas de lípidos de pequeño tamaño dispersas en la solución acuosa del lumen intestinal, creando un área de superficie grande para la acción de las enzimas pancreáticas. Las **enzimas pancreáticas** (lipasa pancreática, colesterol, éster hidrolasa y fosfolipasa A_2) y una proteína especial (colipasa) se segregan dentro del intestino delgado para realizar el trabajo digestivo (v. fig. 8-31).

- La **lipasa pancreática** se segrega en forma de enzima activa. Hidroliza las moléculas de triglicéridos hasta una molécula de monoglicérido y dos ácidos grasos. Un problema potencial en la acción de la lipasa pancreática es que es inactivado por las sales biliares. Éstas desplazan la lipasa pancreática en la interfase lípido-agua de las gotículas lipídicas emulsionadas. Este «problema» se resuelve con la **colipasa,** que se segrega en los jugos pancreáticos en una forma inactiva, la procolipasa, que se activa en el lumen intestinal por la tripsina. A continuación, la colipasa desplaza las sales biliares en la interfase lípido-agua y se une a la lipasa pancreática. Una vez desplazadas las sales biliares inhibidoras, la lipasa pancreática puede proseguir con sus funciones digestivas.
- La **hidrolasa del éster de colesterol** se segrega en forma de enzima activa e hidroliza al éster del colesterol hasta colesterol libre y ácidos grasos. También hidroliza los enlaces éster de los triglicéridos, dando lugar a glicerol.
- La **fosfolipasa A_2** se segrega en forma de proenzima y, al igual que muchas otras enzimas pancreáticas, se activa mediante la tripsina. La fosfolipasa A_2 hidroliza los fosfolípidos a lisolecitina y ácidos grasos.

Los productos finales de la digestión lipídica son los monoglicéridos, los ácidos grasos, el colesterol, la lisolecitina y el glicerol (por la hidrólisis de los enlaces éster de los triglicéridos). Con la salvedad del glicerol, cada producto final es hidrófobo y, por tanto, insoluble en agua. Los productos de la digestión hidrófobos deben solubilizarse en micelas que se transportan hasta la membrana apical de las células intestinales para su absorción.

Absorción de los lípidos

La absorción de los lípidos se realiza siguiendo una serie de pasos que se muestran en la figura 8-32 y que se

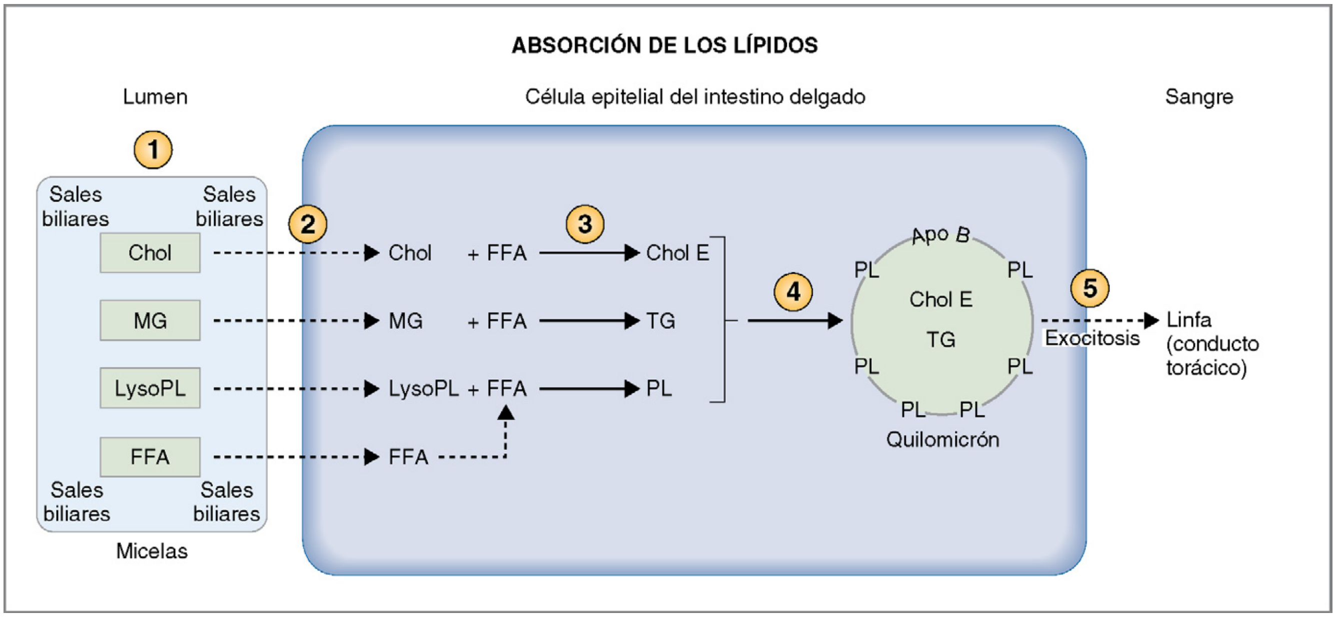


Figura 8-32 **Mecanismo de absorción de los lípidos en el intestino delgado.** Los números en un círculo corresponden a los pasos descritos en el texto. Apo B, β-lipoproteína; Chol, colesterol; Chol E, éster de colesterol; FFA, ácidos grasos libres; LysoPL, lisolecitina; MG, monoglicéridos; PL, fosfolípidos; TG, triglicéridos.

describen a continuación. Los números rodeados de un círculo corresponden a los pasos siguientes:

1. Los productos de la digestión lipídica (colesterol, monoglicéridos, lisolecitina y ácidos grasos libres) se solubilizan en el lumen intestinal en **micelas** mixtas, salvo el glicerol, que es hidrosoluble. Las micelas mixtas son discos de configuración cilíndrica con un promedio de diámetro de 50 Å. Como ya se ha indicado, el núcleo de una micela contiene productos de la digestión lipídica y el exterior está recubierto de sales biliares, por lo que es **anfipática.** La porción hidrófila de las moléculas de sales biliares se disuelve en la solución acuosa del lumen intestinal, solubilizando de este modo los lípidos en el núcleo micelar.

2. Las micelas se difunden hasta la membrana apical (borde en cepillo) de las células epiteliales intestinales. En la membrana apical, los lípidos son liberados desde la micela y se difunden a favor de sus gradientes de concentración hacia el interior de la célula. Sin embargo, las micelas propiamente dichas no entran en la célula y las sales biliares quedan por detrás, en el lumen intestinal, para ser absorbidas más abajo, en el íleon. Como la mayoría de los lípidos ingeridos se absorben en la porción intermedia del yeyuno, el «trabajo» de las sales biliares se completa mucho antes de que vuelvan al hígado a través de la circulación enterohepática.

3. Los productos de la digestión lipídica se **reesterifican** en el interior de las células epiteliales con ácidos grasos libres en el retículo endoplásmico liso para formar los lípidos ingeridos originales, triglicéridos, éster de colesterol y fosfolípidos.

4. Los lípidos reesterificados en el interior de las células son empaquetados con apoproteínas en partículas transportadoras de lípidos denominadas **quilomicrones.** Éstos tienen un promedio de diámetro de 1.000 Å, están compuestos de triglicéridos y colesterol en el núcleo y de fosfolípidos y apoproteínas en el exterior. Los fosfolípidos cubren el 80% del exterior de la superficie del quilomicrón, mientras que el 20% restante está recubierta de **apoproteínas.** Éstas se sintetizan en las células epiteliales intestinales y son esenciales para la absorción de los quilomicrones. La incapacidad para la síntesis de **Apo B** (o β-lipoproteínas) produce **abetalipoproteinemia,** un proceso en el que la persona es incapaz de absorber los quilomicrones y, por tanto, de absorber los lípidos de la dieta.

5. Los quilomicrones se empaquetan en vesículas secretoras en el aparato de Golgi. Las vesículas secretoras migran hasta las membranas basolaterales, produciéndose la **exocitosis** de los quilomicrones. Éstos son demasiado grandes para entrar en los capilares vasculares, pero sí pueden hacerlo hacia los **capilares linfáticos** (vasos quilíferos), moviéndose entre las células endoteliales que revisten los vasos quilíferos. La circulación linfática transporta los quilomicrones hacia el **conducto torácico,** el cual se vacía en el torrente sanguíneo.

Alteraciones de la digestión y la absorción de los lípidos

Los mecanismos de la digestión y la absorción de los lípidos son más complejos y constan de más pasos que en el caso de los hidratos de carbono y las proteínas. Así, también hay más pasos en los que podría producirse una alteración de la digestión o de la absorción de los lípidos. Cada paso en el proceso normal es esencial: secreción y función de las enzimas pancreáticas, secreción de ácidos biliares, emulsificación, formación de micelas, difusión de los lípidos en las células epiteliales intestinales, formación de quilomicrones y transferencia de los quilomicrones a la linfa. Una alteración en *cualquiera de los pasos* interferirá en la absorción de los lípidos y dará lugar a **esteatorrea** (excreción de grasas por las heces).

- **Insuficiencia pancreática.** Las enfermedades del páncreas exocrino (p. ej., **pancreatitis crónica y fibrosis quística**) provocan el fallo de la secreción de las cantidades adecuadas de enzimas pancreáticas, incluidas las que intervienen en la digestión de los lípidos, la lipasa pancreática y la colipasa, la colesterol éster hidrolasa y la fosfolipasa A_2. Por ejemplo, en ausencia de lipasa pancreática no pueden digerirse los triglicéridos a monoglicéridos y ácidos grasos. Los triglicéridos no digeridos no se absorben y se excretan por las heces.

- **Acidez del contenido duodenal.** Si no se neutraliza adecuadamente el quimo ácido que se vierte al duodeno mediante secreciones pancreáticas que contenga HCO_3^-, las enzimas pancreáticas estarán inactivadas (es decir, el pH óptimo para la lipasa pancreática es 6). El quimo gástrico, vertido al duodeno, tiene un pH que oscila entre 2 en el píloro y 4 en el bulbo duodenal. Debe segregarse una cantidad suficiente de HCO_3^- en el jugo pancreático para neutralizar a los H^+ y hacer que el pH suba hasta valores en el intervalo en el que las enzimas pancreáticas funcionan de forma óptima.

  Hay dos razones por las que podrían no neutralizarse todos los H^+ vertidos desde el estómago: (1) las células parietales gástricas pueden segregar cantidades excesivas de H^+, dando lugar a una sobrecarga en el duodeno. (2) El páncreas puede no segregar suficientes cantidades de HCO_3^- en el jugo pancreático. La primera razón se representa por el **síndrome de Zollinger-Ellison,** en el que hay un tumor que segrega grandes cantidades de gastrina (cuadro 8-3). Las concentraciones elevadas de gastrina estimulan la secreción excesiva de H^+ por las células parietales gástricas, y estos H^+ se vierten al duodeno, sobrepasando la capacidad de los jugos pancreáticos para neutralizarlos. La segunda razón se ilustra con los trastornos del páncreas exocrino (p. ej., pancreatitis), en los que se deteriora la secreción de HCO_3^- (aparte del deterioro en la secreción enzimática).

- **Deficiencia de sales biliares.** Interfiere en la capacidad para formar micelas, imprescindibles para la solubilización de los productos de la digestión lipídica. La **resección ileal** (extirpación del íleon) interrumpe la circulación enterohepática de las sales biliares, que son excretadas en las heces en lugar de volver al hígado. La reserva de sales biliares disminuye, ya que la síntesis de sales biliares nuevas no puede seguir el mismo ritmo que las pérdidas fecales.

- **Proliferación bacteriana.** Reduce la eficacia de las sales biliares, desconjugándolas. En otras palabras, las acciones bacterianas eliminan la glicina y la taurina de las sales biliares, convirtiéndolas en ácidos biliares. Recuérdese que en el pH intestinal, los ácidos biliares están sobre todo en forma no ionizada (ya que sus pK son más altos que el pH intestinal); la forma no ionizada es liposoluble y se absorbe fácilmente mediante difusión a través de las células epiteliales. Por ello, los ácidos biliares se absorben «demasiado temprano» (antes de alcanzar el íleon), antes de que se complete la formación de las micelas y la absorción de los lípidos. Del mismo modo, la **disminución del pH** en el lumen intestinal favorece una absorción «precoz» de los ácidos biliares, convirtiéndolos a sus formas no ionizadas.

- **Disminución de células epiteliales para la absorción.** En patologías como el esprue tropical, el número de células intestinales está reducido, con lo que disminuye el área superficial de las microvellosidades. Dado que la absorción de los lípidos a través de la membrana apical se produce mediante difusión, que depende del área superficial, la absorción de los lípidos está deteriorada porque disminuye la superficie para la absorción.

- **Incapacidad para sintetizar apoproteínas.** La incapacidad para sintetizar Apo B (β-lipoproteína) da lugar a **abetalipoproteinemia.** En esta enfermedad no se forman quilomicrones o son incapaces de ser transportados fuera de las células intestinales hacia la linfa. En cualquier caso, disminuye la absorción de los lípidos hacia la sangre y aumenta la cantidad de lípidos en el interior de las células intestinales.

VITAMINAS

Las vitaminas son imprescindibles en cantidades pequeñas para actuar como coenzimas o cofactores en diferentes reacciones metabólicas. Como las vitaminas no se sintetizan en el organismo, deben obtenerse de la dieta y absorberse por el tracto gastrointestinal. Se dividen en liposolubles e hidrosolubles.

Vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles son las vitaminas A, D, E y K. Resulta sencillo comprender el mecanismo de la absorción de las vitaminas liposolubles: se procesan de la misma manera que los lípidos de la dieta. En el lumen intestinal, las vitaminas liposolubles se incorporan en las **micelas** y son transportadas hasta la membrana apical de las células intestinales. Se difunden a través de la membrana apical hacia el interior de las células, se incorporan a los **quilomicrones** y posteriormente se expulsan hacia la linfa, que las transporta hacia la circulación general.

CUADRO 8-3 Fisiología clínica: síndrome de Zollinger-Ellison

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Un hombre de 52 años acude al médico con dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito, eructos frecuentes y diarrea. El paciente refiere que el dolor empeora por la noche y que en ocasiones se alivia comiendo o tomando antiácidos que contengan HCO_3^-. La endoscopia gastrointestinal revela una úlcera en el bulbo duodenal. Las muestras de heces dan resultados positivos para sangre y la grasa. Como se sospecha la posibilidad de un síndrome de Zollinger-Ellison en este paciente, se mide su concentración sérica de gastrina y se observa que está notablemente elevada. Una tomografía computarizada (TC) pone de manifiesto una masa de 1,5 cm en la cabeza del páncreas. Se remite al paciente al cirujano. Mientras espera la intervención quirúrgica, se instaura un tratamiento con omeprazol, que inhibe la secreción de H^+ desde las células parietales gástricas. Durante la laparotomía se encuentra un tumor pancreático y se reseca. Los síntomas del paciente disminuyen tras la cirugía y la endoscopia de seguimiento muestra que la úlcera ha cicatrizado.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Todos los síntomas y las manifestaciones clínicas del paciente se deben directa o indirectamente a un tumor secretor de gastrina en el páncreas. En el síndrome de Zollinger-Ellison, el tumor segrega grandes cantidades de gastrina a la circulación. La célula diana para la gastrina es la célula parietal gástrica, donde estimula la secreción de H^+.

Las células G gástricas, origen fisiológico de la gastrina, están sometidas a un control de retroalimentación negativo. Así, la secreción de gastrina y de H^+ están inhibidas normalmente cuando se acidifica el contenido gástrico (es decir, cuando no se necesitan más H^+). Sin embargo, en el síndrome de Zollinger-Ellison no funciona este mecanismo de control de retroalimentación negativo: la secreción de gastrina desde el tumor no está inhibida cuando se acidifica el contenido gástrico. Por tanto, se mantiene la secreción de gastrina, al igual que la secreción de H^+ desde las células parietales.

La diarrea de este paciente se debe al importante volumen de líquido que pasa desde el estómago (estimulado por la gastrina) hasta el intestino delgado; el volumen es tan grande que supera a la capacidad del intestino para absorberlo.

La presencia de grasa en las heces (esteatorrea) es anormal, ya que los mecanismos en el intestino delgado garantizan normalmente que las grasas de la dieta se absorban por completo. La esteatorrea está presente en el síndrome de Zollinger-Ellison por dos motivos: (1) la primera razón es el exceso de H^+ que se transmite desde el estómago hasta el intestino delgado y que supera la capacidad de amortiguación de los jugos pancreáticos que contienen HCO_3^-. El contenido duodenal permanece en un pH ácido, en lugar de neutralizarse, y el pH ácido inactiva a la lipasa pancreática. Cuando se inactiva la lipasa pancreática no pueden digerirse los triglicéridos de la dieta a monoglicéridos y ácidos grasos. Los triglicéridos no digeridos no se absorben en las células epiteliales intestinales, por lo que se segregan en las heces. (2) La segunda razón para la esteatorrea es que la acidez del contenido duodenal provoca daños en la mucosa intestinal (puesto de manifiesto por la úlcera duodenal) y reduce el área de superficie de las microvellosidades para la absorción de los lípidos.

TRATAMIENTO. Mientras el paciente espera al momento de la cirugía para someterse a la extirpación del tumor secretor de gastrina, se instaura un tratamiento con omeprazol, que bloquea directamente a la H^+-K^+ ATPasa en la membrana apical de las células parietales gástricas. Esta ATPasa es responsable de la secreción gástrica de H^+. Es de prever que el omeprazol disminuya la secreción de H^+ y la sobrecarga de H^+ al duodeno. Más adelante se extirpará quirúrgicamente el tumor secretor de gastrina.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles son las vitaminas B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, biotina, ácido fólico y ácido pantoténico. En la mayoría de los casos, la absorción de las vitaminas hidrosolubles se produce gracias a un mecanismo de **cotransporte dependiente de Na^+** en el intestino delgado.

La *excepción* es la absorción de la **vitamina B_{12}** (cobalamina), cuya absorción es más complicada que la del resto de vitaminas hidrosolubles. Se requiere la presencia de **factor intrínseco,** que se produce siguiendo los pasos siguientes: (1) la vitamina B_{12} procedente de la dieta se libera de los alimentos gracias a la acción digestiva de la pepsina en el estómago. (2) La vitamina B_{12} libre se une a las **proteínas R,** que se segregan en los jugos salivales. (3) Las proteasas pancreáticas degradan a las proteínas R en el duodeno, con lo que la vitamina B_{12} se transfiere al factor intrínseco, una glucoproteína segregada por las células parietales gástricas. (4) El complejo formado entre la vitamina B_{12} y el factor intrínseco es resistente a las acciones de degradación de las proteasas pancreáticas y viaja hasta el íleon, donde hay un mecanismo de transporte específico para su absorción.

Una consecuencia de la **gastrectomía** es la pérdida de la fuente del factor intrínseco, las células parietales. Por tanto, después de la gastrectomía los pacientes son incapaces de absorber la vitamina B_{12} desde el íleon, con lo que a la larga tienen deficiencia de vitamina B_{12}, por lo que pueden desarrollar **anemia perniciosa.** Para prevenir la anemia perniciosa debe administrarse vitamina B_{12} por vía parenteral; los suplementos orales de vitamina B_{12} no pueden absorberse en ausencia de factor intrínseco.

CALCIO

El Ca^{2+} se absorbe en el intestino delgado y su absorción depende de la presencia de la forma activa de la vitamina D, el **1,25-dihidroxicolecalciferol,** que se produce de la forma siguiente: la vitamina D_3 (colecalciferol) de la dieta es inactiva. El colecalciferol se convierte en el hígado en 25-hidroxicolecalciferol, que también es inactivo pero representa la forma circulante de vitamina D_3 principal. En los túbulos proximales renales, el 25-hidroxicolecalciferol se convierte a 1,25-dihidroxicolecalciferol gracias a una reacción catalizada por la **1α-hidroxilasa.** El 1,25-dihidroxicolecalciferol, el metabolito de la vitamina D biológicamente activo, actúa sobre el intestino, los riñones y el hueso. En el capítulo 9 se describe el papel del 1,25-dihidroxicolecalciferol en la homeostasis del calcio. Brevemente, su acción más importante es promover la absorción del Ca^{2+} desde el intestino delgado, induciendo la síntesis de una proteína de unión al Ca^{2+} dependiente de la vitamina D **(calbindina D-28 K)** en las células epiteliales intestinales.

En la deficiencia de vitamina D o cuando no se puede llevar a cabo la conversión de la vitamina D a 1,25-dihidroxicolecalciferol (como sucede en la insuficiencia renal crónica), hay una absorción inadecuada de Ca^{2+} desde el tracto gastrointestinal. En los niños, la absorción inadecuada de Ca^{2+} da lugar a **raquitismo** y en los adultos, a **osteomalacia.**

HIERRO

El hierro se absorbe a través de la membrana apical de las células epiteliales intestinales en forma de hierro libre (Fe^{2+}) o como hierro hemo (es decir, hierro unido a la hemoglobina o la mioglobina). En el interior de las células intestinales, las enzimas lisosomales digieren el hierro hemo, liberando hierro libre. A continuación, éste se une a la **apoferritina** y es transportado a través de la membrana basolateral hacia la sangre. En la circulación, el hierro se une a una β-globulina denominada **transferrina,** que lo transporta desde el intestino delgado hasta sus lugares de almacenamiento en el hígado. Desde allí, el hierro se transporta hasta la médula ósea, donde es liberado y utilizado para la síntesis de hemoglobina.

Transporte hidroelectrolítico intestinal

El tracto gastrointestinal absorbe cantidades ingentes de líquidos y electrolitos. En conjunto, el intestino delgado y el grueso absorben unos 9 l de líquido al día, una cantidad prácticamente igual que la totalidad del volumen del líquido extracelular. *¿Cuál es la fuente de este gran volumen de líquido que se absorbe?*

En la figura 8-33 se observa que en el tracto gastrointestinal hay algo más de 9 l de líquido, representando la suma del volumen de líquido en la dieta (2 l) *más* el volumen combinado de las secreciones salival, gástrica, pancreática, biliar e intestinal (7 l). De estos 9 l, la mayoría se absorbe en las células epiteliales del intestino delgado y el colon. El pequeño volumen restante que no se absorbe (100-200 ml) se excreta con las heces. Está claro que un trastorno en los mecanismos de absorción puede conducir a una pérdida excesiva de líquidos desde el tracto gastrointestinal **(diarrea).** El *potencial* de pérdida de agua corporal total y de electrolitos en la diarrea es enorme.

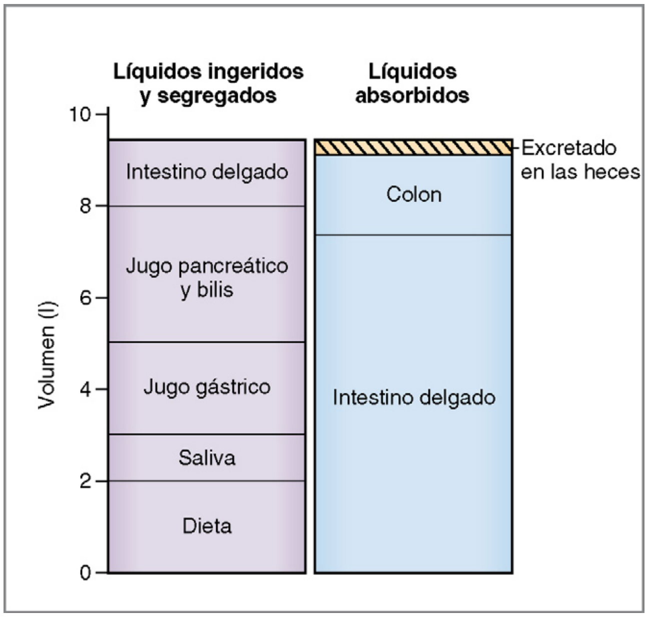


Figura 8-33 Comparación del volumen del líquido ingerido y segregado con el volumen absorbido por el intestino. La zona tramada representa la pequeña cantidad de líquido excretada en las heces.

En el intestino delgado y el colon *no sólo* se absorben grandes cantidades de electrolitos (Na^+, Cl^-, HCO_3^- y K^+) y agua, sino que las células epiteliales que revisten las criptas del intestino delgado también *segregan* líquidos y electrolitos. Esta secreción adicional contribuye al volumen presente en el lumen intestinal, que debe absorberse a continuación.

Los mecanismos para la absorción y la secreción de los líquidos y los electrolitos en el intestino constan de rutas celulares y paracelulares. La permeabilidad de las **uniones herméticas** entre las células epiteliales determinan si los líquidos y los electrolitos se desplazarán a través de la vía paracelular o si lo harán a través de la vía celular. Las uniones herméticas en el intestino delgado tienen «fugas» (resistencia baja) y permiten un movimiento paracelular importante, mientras que las uniones herméticas en el colon sí son «herméticas» (resistencia alta) y no permiten el movimiento paracelular.

ABSORCIÓN INTESTINAL

Las células epiteliales intestinales que revisten las **vellosidades** absorben grandes volúmenes de líquidos. El primer paso en este proceso es la absorción de los solutos, seguida de la absorción de agua. El contenido absorbido (el líquido absorbido) *siempre* es **isosmótico,** lo que significa que la absorción de solutos y agua es proporcionada. El mecanismo de esta absorción isosmótica es similar al que se produce en el túbulo proximal renal. Los mecanismos de absorción de los solutos son diferentes en el yeyuno, el íleon y el colon.

Yeyuno

El yeyuno es la zona principal de absorción de Na^+ en el intestino delgado (fig. 8-34). Los mecanismos para el

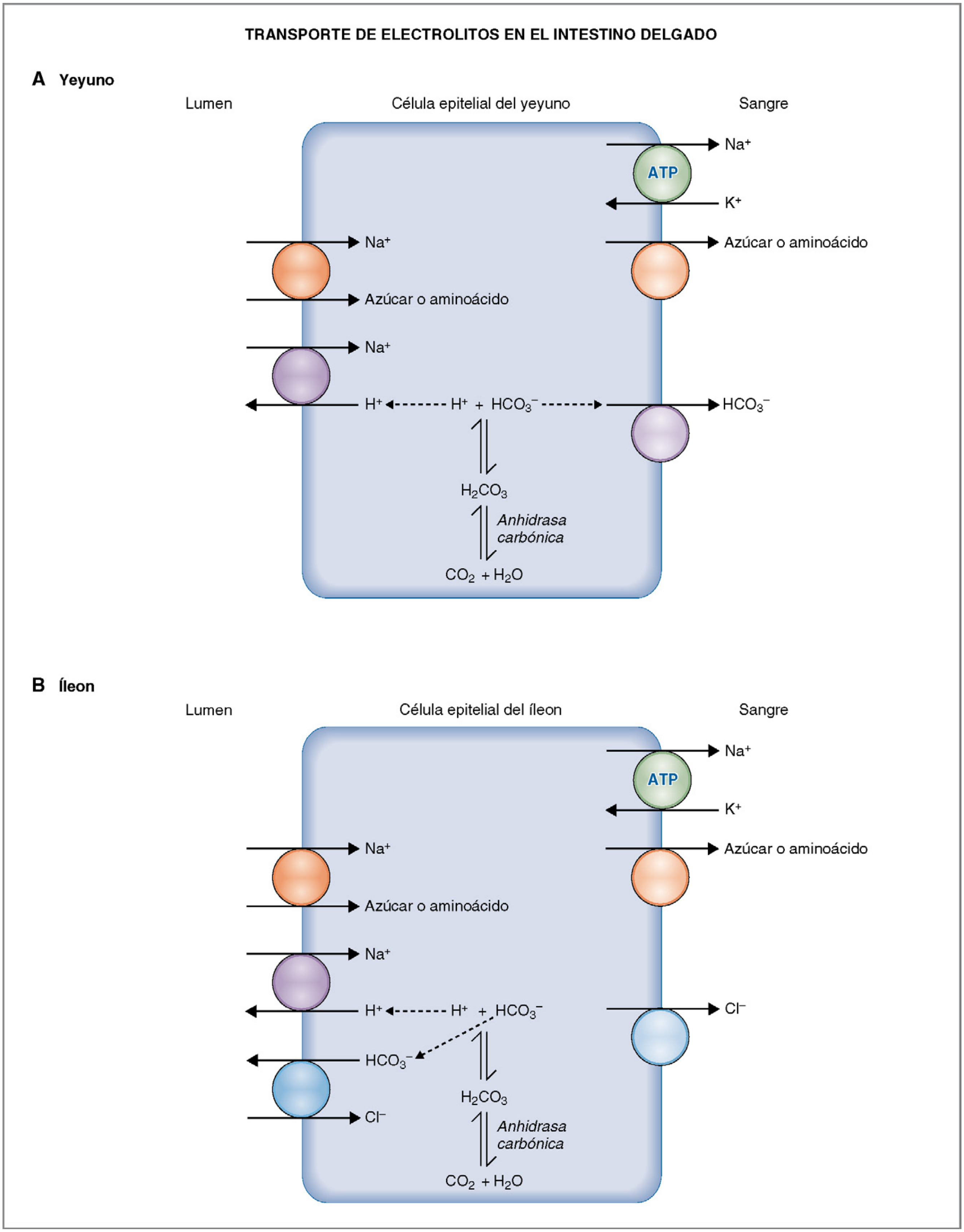

TRANSPORTE DE ELECTROLITOS EN EL INTESTINO DELGADO
A Yeyuno
Lumen
Célula epitelial del yeyuno
Sangre
Na+
ATP
K+
Na+
Azúcar o aminoácido
Azúcar o aminoácido
Na+
H+
H+ + HCO3−
HCO3−
H2CO3
Anhidrasa carbónica
CO2 + H2O
B Íleon
Lumen
Célula epitelial del íleon
Sangre
Na+
ATP
K+
Na+
Azúcar o aminoácido
Azúcar o aminoácido
Na+
H+
H+ + HCO3−
Cl−
HCO3−
Cl−
H2CO3
Anhidrasa carbónica
CO2 + H2O

Figura 8-34 **Mecanismos del transporte electrolítico en el yeyuno (A) y en el íleon (B).** ATP, trifosfato de adenosina.

transporte de electrolitos en el yeyuno son idénticos a los que se producen al principio del túbulo proximal renal y se muestran en la figura 8-34A. El Na^+ entra en las células epiteliales del yeyuno a través de diferentes cotransportadores dependientes del Na^+. La membrana apical contiene cotransportadores de Na^+ y monosacáridos (Na^+-glucosa y Na^+-galactosa), cotransportadores de Na^+ y aminoácidos y de intercambio de Na^+-H^+. Una vez que el Na^+ entra en la célula acoplado a los cotransportadores, se saca al exterior a través de la membrana basocelular por medio de la Na^+-K^+ ATPasa. Obsérvese que la fuente de H^+ para el intercambio de Na^+-H^+ es el CO_2 intracelular y el H_2O, los cuales se convierten en H^+ y HCO_3^- en presencia de la anhidrasa carbónica. Los H^+ son segregados hacia el lumen en el intercambiador de Na^+-H^+ y el HCO_3^- se absorbe hacia la sangre

Íleon

El íleon contiene los mismos mecanismos de transporte que el yeyuno, además de un mecanismo de intercambio de Cl^--HCO_3^- en la membrana apical y un transportador de Cl^-, en lugar de un transportador de HCO_3^-, en la membrana basolateral (v. fig. 8-34B). Así, cuando se generan H^+ y HCO_3^- en el interior de las células epiteliales en el íleon, los H^+ se segregan hacia el lumen a través del intercambiador de Na^+-H^+, y el HCO_3^- *también* se segrega hacia el lumen a través del intercambiador de Cl^--HCO_3^- (en lugar de absorberse hacia la sangre, como sucede en el yeyuno). El resultado del intercambio combinado de Na^+-H^+ y de Cl^--HCO_3^- en la membrana apical es un movimiento neto de NaCl hacia el interior de la célula, que se absorbe a continuación. De este modo, hay una absorción neta de NaCl, mientras que en el yeyuno hay una absorción neta de $NaHCO_3$.

Colon

Los mecanismos celulares en el colon son similares a los de las células principales en la porción distal de los túbulos contorneados y los tubos colectores renales (fig. 8-35). La membrana apical contiene canales de Na^+ y K^+, que son responsables de la **absorción de Na^+** y de la **secreción de K^+.** Al igual que las células principales renales, la síntesis de los canales del Na^+ está inducida por **aldosterona,** lo que conduce a un aumento en la absorción de Na^+ y secundariamente, a incrementos en la secreción de K^+.

El mecanismo por el que la aldosterona incrementa la secreción de K^+ en el colon es similar al de las células principales renales: aumento en el número de canales de Na^+, de la entrada de Na^+ a través de la membrana apical, del bombeo de Na^+ hacia el exterior a través de la membrana basolateral gracias a la Na^+-K^+ ATPasa, del bombeo de K^+ hacia el interior de la célula y finalmente, de la secreción de K^+ a través de la membrana apical. Incluso en el colon se aprecia la dependencia de la secreción de K^+ del ritmo de flujo; por ejemplo, en la **diarrea** el ritmo de flujo elevado del líquido intestinal produce un aumento en la secreción colónica de K^+, con lo que aumentan las pérdidas fecales de K^+ en las heces y, por tanto, de la probabilidad de **hipopotasemia.**

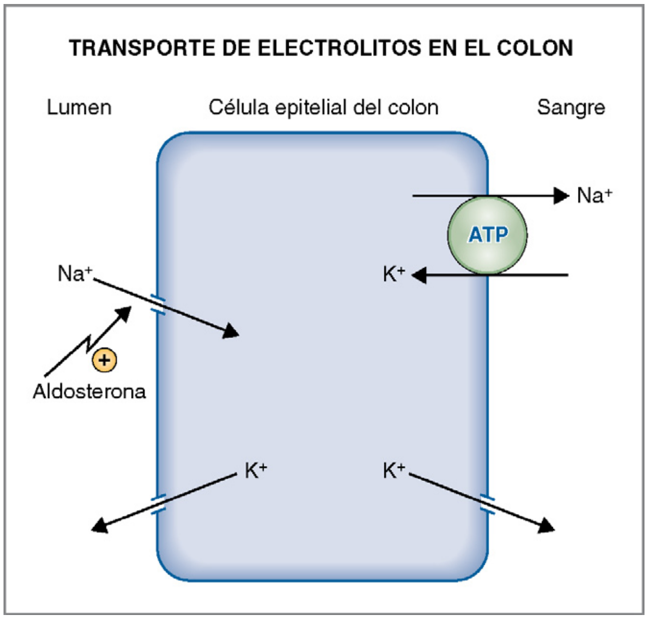

TRANSPORTE DE ELECTROLITOS EN EL COLON
Lumen
Célula epitelial del colon
Sangre
Na+
ATP
K+
Na+
+
Aldosterona
K+
K+

Figura 8-35 Mecanismo del transporte electrolítico en el colon. ATP, trifosfato de adenosina.

SECRECIÓN INTESTINAL

Las células epiteliales que revisten las criptas intestinales segregan líquidos y electrolitos (si se comparan con las células que revisten las vellosidades, que absorben líquidos y electrolitos). El mecanismo de la secreción de electrolitos en las células de las criptas se muestra en la figura 8-36. La membrana apical contiene canales de Cl^-. Aparte de tener la Na^+-K^+ ATPasa, la membrana basolateral posee un cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ similar al que se observa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Este cotransportador de tres iones transporta Na^+, Cl^- y K^+ al interior de las células desde la sangre. El Cl^- se mueve hacia el interior de la célula en el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, y a continuación se difunde hacia el lumen a través de los canales de Cl^- en la membrana apical. El Na^+ sigue pasivamente a la secreción de Cl^-, moviéndose entre las células. Finalmente, el agua es segregada al lumen siguiendo a la secreción de NaCl.

Los **canales de Cl^-** de la membrana apical suelen estar cerrados, si bien pueden estar abiertos en respuesta a la unión de diversas hormonas y neurotransmisores a receptores en la membrana basolateral. Entre estas sustancias activadoras están la **ACh** y el **PIV.** El neurotransmisor o la hormona se unen al receptor basolateral, activando a la adenililciclasa y generando AMPc en las células de la cripta. El **AMPc** abre los canales de Cl^- en la membrana apical, iniciando la secreción de Cl^-; el Na^+ y el agua siguen al Cl^- hacia el lumen. Normalmente, los electrolitos y el

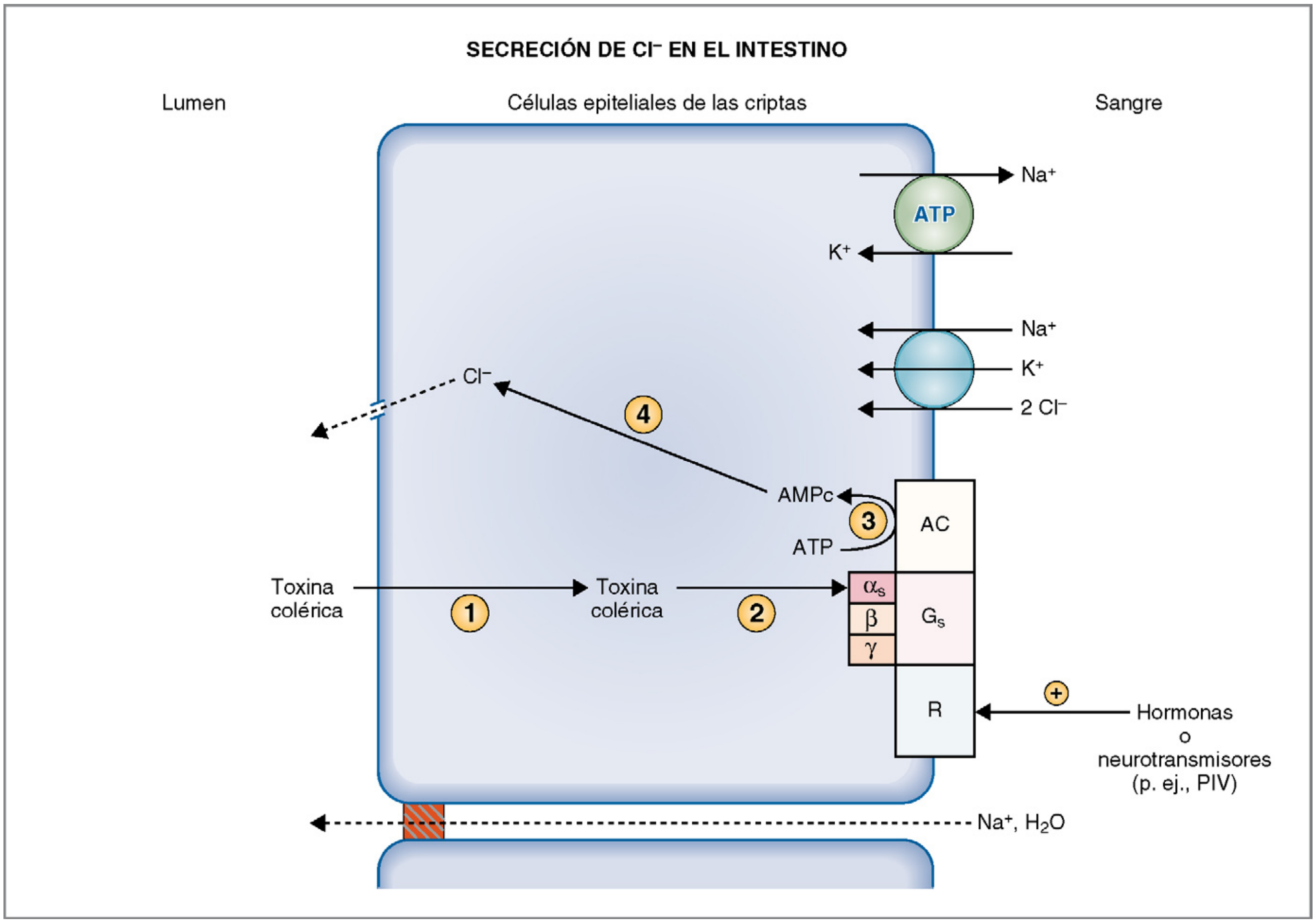

SECRECIÓN DE Cl⁻ EN EL INTESTINO
Lumen
Células epiteliales de las criptas
Sangre
Na+
ATP
K+
Na+
K+
2 Cl−
Cl−
4
AMPc
3
ATP
AC
Toxina colérica
1
Toxina colérica
2
αs
β
γ
Gs
R
+
Hormonas o neurotransmisores (p. ej., PIV)
Na+, H2O

Figura 8-36 **Mecanismo de la secreción de Cl^- y líquido desde las células epiteliales en las criptas intestinales.** Los números en un círculo corresponden con los pasos descritos en el texto. La toxina colérica activa a la adenililciclasa (AC), aumentando la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la apertura de los canales del Cl^- en la membrana apical. ATP, Trifosfato de adenosina; PIV, péptido intestinal vasoactivo; R, receptor.

agua segregados por las células de las criptas intestinales son absorbidos por las células de las vellosidades intestinales. Sin embargo, en las enfermedades en las que la adenililciclasa está estimulada al máximo (p. ej., **cólera**), la secreción de líquido por parte de las células de las criptas supera la capacidad de absorción de las células de las vellosidades y provoca una diarrea grave, potencialmente mortal (v. más adelante, «Diarrea secretora»).

DIARREA

La diarrea, cuya etimología significa «flujo a través», es una de las causas principales de mortalidad en todo el mundo. Una pérdida rápida de grandes volúmenes de líquido de tipo extracelular procedente del tracto gastrointestinal puede producir enfermedades graves e incluso la muerte. En el apartado anterior se hace hincapié en el enorme *potencial* para que se produzcan pérdidas de líquidos desde el tracto gastrointestinal, que pueden alcanzar hasta 9 l o más al día.

En la diarrea, la pérdida de fluido de tipo extracelular conduce a la disminución del volumen de líquido extracelular y del volumen intravascular, y a un **descenso en la presión arterial.** Los barorreceptores y el sistema renina-angiotensina II-aldosterona tratarán de restablecer la presión arterial, pero estos esfuerzos serán inútiles si el volumen de líquido perdido desde el tracto gastrointestinal es demasiado grande o si las pérdidas se producen con demasiada rapidez.

Además del colapso circulatorio, otros trastornos provocados por la diarrea guardan relación con los electrolitos concretos perdidos por el organismo en el líquido diarreico, y concretamente HCO_3^- y K^+. El líquido diarreico tiene una concentración relativamente elevada de HCO_3^-, ya que los líquidos segregados hacia el tracto gastrointestinal tienen un contenido de HCO_3^- elevado, incluidos los jugos salivales, pancreáticos e intestinales. La pérdida de HCO_3^- (respecto a la de Cl^-) provoca **acidosis metabólica hiperclorémica** (v. cap. 7). El líquido diarreico tiene también una concentración elevada de K^+

debido a la secreción de K^+ por el colon con dependencia por el ritmo de flujo. Las pérdidas excesivas de K^+ desde el tracto gastrointestinal producen **hipopotasemia.**

Entre las causas de la diarrea se encuentran la disminución del área de superficie de absorción, la diarrea osmótica y la diarrea secretora.

Disminución del área de superficie de absorción

Los procesos patológicos que causan una disminución en el área de la superficie de absorción, como las infecciones y los procesos inflamatorios del intestino delgado, hacen que disminuya la absorción de líquido por el tracto gastrointestinal (v. fig. 8-33).

Diarrea osmótica

La diarrea osmótica se debe a la presencia de solutos no absorbibles en el lumen del intestino. Por ejemplo, en la **deficiencia de lactasa** la lactosa no se digiere a glucosa y galactosa, que son las formas absorbibles de los hidratos de carbono. La lactosa no digerida no se absorbe y permanece en el lumen del intestino, donde retiene agua y provoca diarrea osmótica. Las bacterias en el intestino pueden degradar la lactosa a partículas de soluto osmóticamente más activas, complicando aún más el problema.

Diarrea secretora

A diferencia de otras formas de diarrea, que son consecuencia de una absorción inadecuada de líquido desde el intestino, la diarrea secretora (p. ej., cólera) se debe a una *secreción* excesiva de líquido por parte de las células de las criptas. La etiología principal de la diarrea secretora es la proliferación de bacterias enteropáticas (bacterias patógenas intestinales) como *Vibrio cholerae* o *Escherichia coli.* Por ejemplo, la **toxina cólerica,** de origen bacteriano (v. fig. 8-36) penetra en las células de las criptas intestinales atravesando la membrana apical (paso 1). En el interior de las células, la subunidad A de la toxina se desprende y se desplaza por la célula hasta la membrana basolateral. Allí cataliza la **ribosilación del difosfato de adenosina (ADP)** de la subunidad α_s de la proteína G_s que está acoplada a la adenililciclasa (paso 2). La ribosilación del ADP de la subunidad α_s inhibe la actividad de la GTPasa y, como resultado, la GTP no puede convertirse de nuevo en GDP. Con la GDP unida permanentemente a la subunidad α_s, la adenililciclasa está permanentemente activada (paso 3). Los valores de AMPc permanecen elevados y los canales de Cl^- en la membrana apical se mantienen abiertos (paso 4). La secreción de Cl^- resultante se acompaña de la secreción de Na^+ y H_2O. El volumen del líquido segregado hacia el lumen intestinal supera a los mecanismos de absorción del intestino delgado y el colon, y da lugar a una diarrea intensa.

Fisiología del hígado

El hígado se encuentra en la cavidad abdominal y recibe sangre portal procedente del estómago, el intestino delgado y grueso, el páncreas y el bazo. Entre sus funciones están: el procesamiento de las sustancias absorbidas, la síntesis y la secreción de ácidos biliares, la producción y la excreción de bilirrubina, la participación en el metabolismo de nutrientes fundamentales como hidratos de carbono, proteínas y lípidos, y la detoxificación y la excreción de productos de desecho.

La mayor parte de la irrigación hepática es sangre venosa que procede del tracto gastrointestinal (bazo, estómago, intestino delgado y grueso, y páncreas), que es transportada al hígado a través de la vena porta, como se muestra en la figura 8-37. Por tanto, el hígado tiene una localización ideal para recibir nutrientes absorbidos y para detoxificar las sustancias absorbidas que pudieran ser nocivas, como fármacos y toxinas.

FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE LA BILIS

Como ya se ha descrito (v. «Secreción de la bilis»), los ácidos biliares se sintetizan a partir del colesterol en los hepatocitos, se transportan a la bilis, se almacenan y se concentran en la vesícula biliar, y se segregan al lumen del intestino para facilitar la digestión y la absorción de los lípidos de la dieta. A continuación, los ácidos biliares recirculan desde el íleon de vuelta al hígado a través de la circulación enterohepática.

PRODUCCIÓN Y EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

El sistema reticuloendotelial (SRE) procesa los eritrocitos envejecidos desde el punto de vista biológico (fig. 8-38). Cuando la hemoglobina se degrada en el SRE, uno de los bioproductos es la **biliverdina** (de color verdoso), que se convierte a **bilirrubina** (de color amarillento). A continuación, la bilirrubina se une a la albúmina en la circulación y se lleva al hígado, donde es captada por los hepatocitos. La bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico en los microsomas hepáticos mediante la enzima **UDP glucuronil transferasa** (como la UDP glucuronil transferasa se sintetiza lentamente después del nacimiento, algunos recién nacidos desarrollan «ictericia del recién nacido»). La bilirrubina conjugada es hidrosoluble y una parte se excreta en la orina. El resto de la bilirrubina conjugada se segrega en la bilis y, a continuación, a través de la bilis, hacia el intestino delgado. La bilirrubina conjugada viaja hacia el íleon terminal y el colon, donde se desconjuga mediante enzimas bacterianas y se metaboliza a **urobilinógeno,** parte del cual se absorbe a través de la circulación enterohepática y es transportado de vuelta al hígado; el resto se convierte a urobilina y **estercobilina,** que son excretadas con las heces.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO

El hígado participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. En el **metabolismo de los hidratos de carbono,** el hígado realiza la gluconeogénesis, almacena glucosa en forma de glucógeno y libera al torrente sanguíneo la glucosa almacenada cuando se necesita.

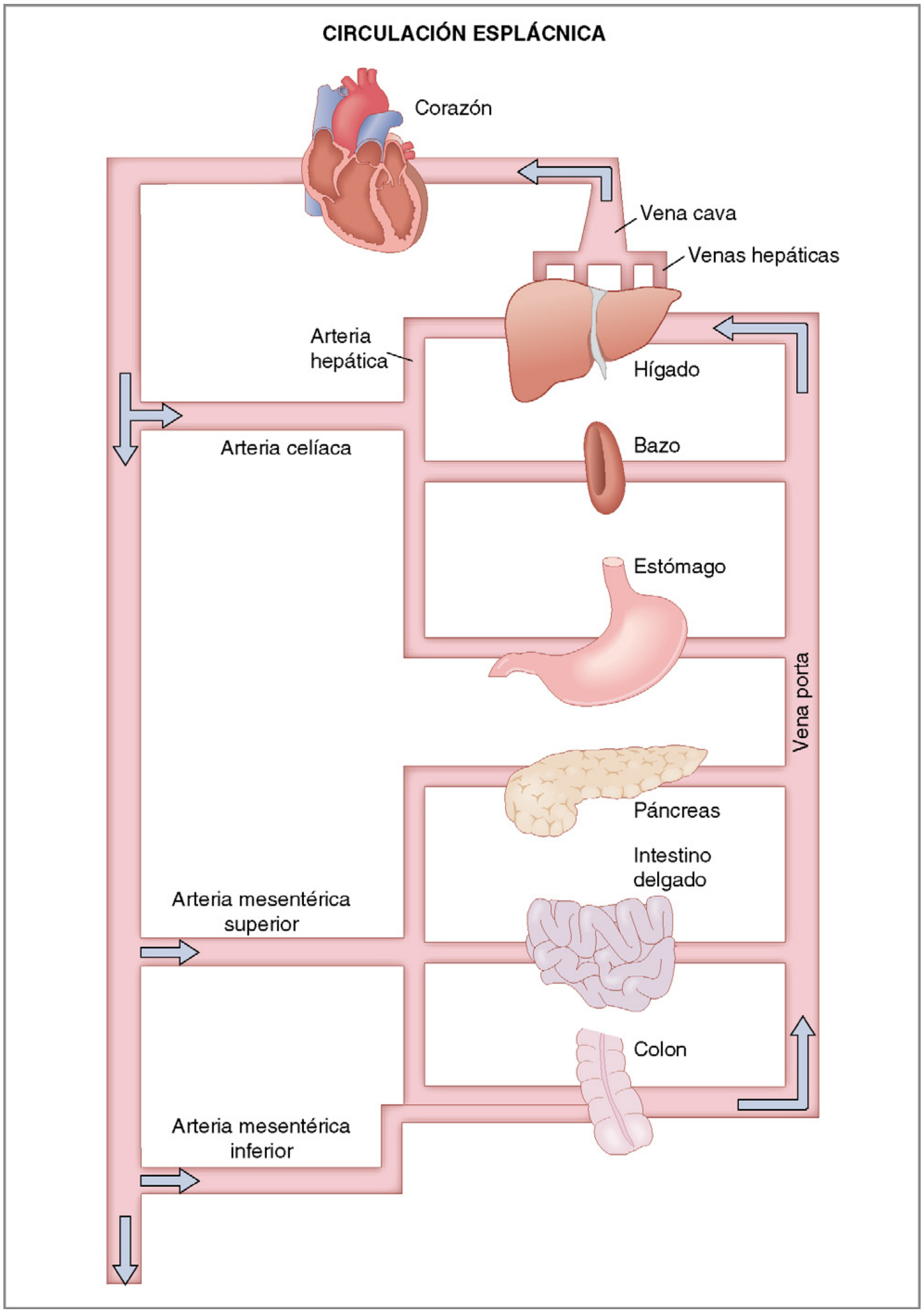

CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA
Corazón
Vena cava
Venas hepáticas
Arteria hepática
Hígado
Arteria celíaca
Bazo
Estómago
Vena porta
Páncreas
Intestino delgado
Arteria mesentérica superior
Colon
Arteria mesentérica inferior

Figura 8-37 Flujo sanguíneo en la circulación esplácnica.

En el **metabolismo de las proteínas,** el hígado sintetiza aminoácidos no esenciales y modifica los aminoácidos para que puedan acceder a las vías biosintéticas para los hidratos de carbono. El hígado sintetiza también todas las proteínas plasmáticas, como la albúmina y los factores de coagulación. Los individuos con insuficiencia hepática desarrollan hipoalbuminemia (que puede condicionar el desarrollo de edema debido a la pérdida de proteínas plasmáticas que reducen la presión oncótica) y trastornos de la coagulación. El hígado convierte también el amoníaco, un bioproducto del catabolismo de las proteínas, a urea, que se excreta a continuación en la orina.

En el **metabolismo de los lípidos,** el hígado participa en la oxidación de los ácidos grasos y en la síntesis de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos. Como ya se ha comentado, el hígado convierte una parte del colesterol a ácidos biliares, que participan en la digestión y la absorción de los lípidos.

DETOXIFICACIÓN DE SUSTANCIAS

El hígado protege al organismo de sustancias potencialmente tóxicas que son absorbidas en el tracto gastrointestinal. Estas sustancias llegan al hígado a través de la

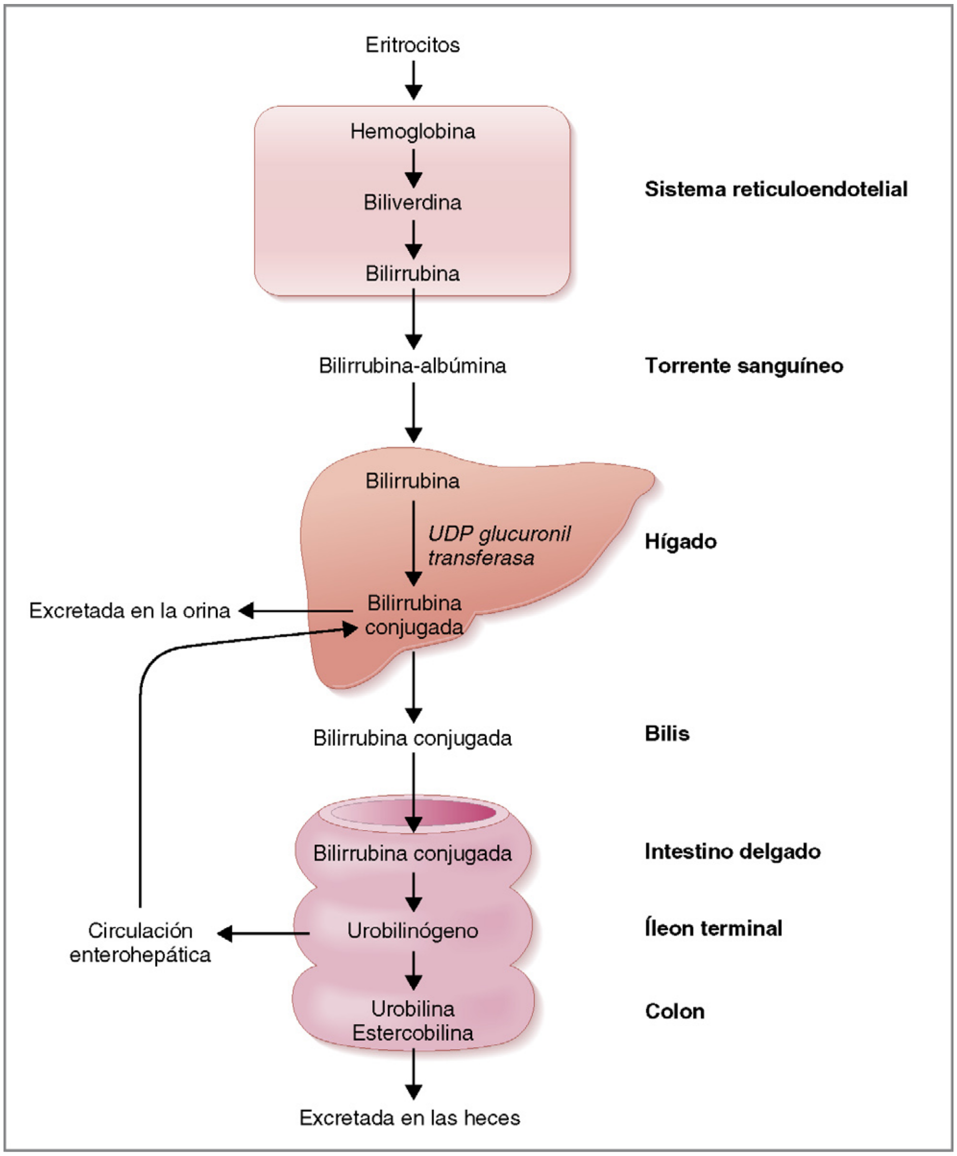

Eritrocitos
Hemoglobina
Biliverdina
Bilirrubina
Sistema reticuloendotelial
Bilirrubina-albúmina
Torrente sanguíneo
Bilirrubina
UDP glucuronil transferasa
Hígado
Excretada en la orina
Bilirrubina conjugada
Bilirrubina conjugada
Bilis
Bilirrubina conjugada
Intestino delgado
Circulación enterohepática
Urobilinógeno
Íleon terminal
Urobilina
Estercobilina
Colon
Excretada en las heces

Figura 8-38 Metabolismo de la bilirrubina. UDP, uridina difosfato.

circulación portal y el hígado las modifica en el denominado «metabolismo de primer paso», asegurándose de que muy pocas o ninguna sustancia acceda a la circulación sistémica. Por ejemplo, las bacterias absorbidas en el colon son fagocitadas por las células de Kupffer hepáticas y, de este modo, nunca acceden a la circulación. En otro ejemplo, las enzimas hepáticas modifican las toxinas endógenas y exógenas para volverlas hidrosolubles, y para que de este modo puedan ser excretadas a la bilis o a la orina. Las **reacciones de fase I,** catalizadas por las enzimas del citocromo P-450, van seguidas de las **reacciones de fase II** que conjugan las sustancias con glucurónido, sulfato, aminoácidos o glutatión.

Resumen

- El tracto gastrointestinal está inervado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, que convergen en el sistema nervioso intrínseco en los plexos mientérico y submucoso.
- Los péptidos gastrointestinales son segregados por células del tracto gastrointestinal y consisten en las hormonas gastrina, CCK, secretina y GIP, que se liberan a la circulación; las sustancias paracrinas como la somatostatina y la histamina, que actúan localmente, y las sustancias neurocrinas, que son liberadas desde los nervios.

- Las ondas lentas en las células del músculo liso gastrointestinal son despolarizaciones y repolarizaciones espontáneas del potencial de membrana. Los potenciales de acción se activan *si* el potencial de membrana alcanza el umbral como consecuencia de una onda lenta. De este modo, la frecuencia de las ondas lentas determina la frecuencia de los potenciales de acción y, en consecuencia, la frecuencia de las contracciones.

- La motilidad gástrica mezcla y muele los alimentos ingeridos. La motilidad del intestino delgado abarca las contracciones de segmentación, que mezclan el quimo con enzimas digestivas y contracciones peristálticas, que desplazan el quimo en dirección caudal. En el intestino grueso, los movimientos en masa empujan la material fecal a lo largo de grandes distancias y finalmente hasta el recto, donde es almacenado hasta que se produce la defecación.

- La secreción salival se utiliza para amortiguar y diluir a los alimentos y para la digestión inicial del almidón y los lípidos. La saliva es hipotónica y se produce gracias a un proceso de dos pasos que consta de la formación de una saliva inicial por parte de las células acinares y de su modificación en las células ductales.

- La secreción pancreática contiene HCO_3^- para neutralizar los H^+ del estómago y las enzimas para la digestión de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. El jugo pancreático es isotónico y se produce en un proceso que consta de dos pasos. Las células acinares segregan el componente enzimático, las células epiteliales centroacinares y ductales, el componente acuoso que contiene HCO_3^-, y las células ductales modifican la secreción.

- Las sales biliares, principales constituyentes de la bilis, se utilizan para emulsionar y solubilizar los lípidos, añadiéndose a su digestión y absorción. Los hepatocitos producen la bilis, que se almacena en la vesícula biliar y se segrega hacia el intestino cuando se contrae la vesícula biliar. Las sales biliares solubilizan y forman micelas con los productos de la digestión lipídica. Aproximadamente el 95% de los ácidos biliares recircula hasta el hígado a través de la circulación enterohepática.

- Los hidratos de carbono deben digerirse a monosacáridos para que puedan absorberse. Los pasos digestivos los llevan a cabo las amilasas salivales y pancreáticas y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal. La glucosa y la galactosa son absorbidas en las células epiteliales intestinales gracias a cotransportadores dependientes de Na^+, mientras que la fructosa se absorbe mediante difusión facilitada.

- Las proteínas son digeridas hasta aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos para poder ser absorbidas. La pepsina, la tripsina y otras proteasas pancreáticas y del borde en cepillo llevan a cabo los pasos digestivos. Los aminoácidos, los dipéptidos y los tripéptidos son absorbidos por las células epiteliales gracias a cotransportadores dependientes de Na^+ o H^+.

- Los lípidos son digeridos hasta monoglicéridos, ácidos grasos, colesterol y lisolecitina por medio de enzimas pancreáticas. Los productos de la digestión lipídica se solubilizan en micelas con ácidos biliares. Los lípidos son liberados de las micelas en la membrana apical de las células epiteliales intestinales y se difunden hacia el interior de las células. En su interior, son almacenados en quilomicrones que se transfieren a los vasos linfáticos mediante exocitosis.

- Diariamente se absorben unos 9 l de líquido en el tracto gastrointestinal. El volumen del líquido absorbido es aproximadamente igual a la suma del volumen ingerido y al volumen secretado por los jugos salival, pancreático e intestinal. La diarrea se debe a una disminución de la absorción o a un aumento de la secreción.

Autoevaluación

Responda cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *¿Cuál de las siguientes es una acción de la colecistocinina (CCK): contracción de la vesícula biliar, aceleración del vaciamiento gástrico, estimulación de la secreción de HCO_3^-, estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas?*

2 *Un paciente con úlcera duodenal se trata con cimetidina, un fármaco que inhibe la secreción de H^+ en las células parietales. ¿Cuál de los siguientes es el mecanismo de acción de la cimetidina: inhibición de la H^+-K^+ ATPasa, inhibición de los receptores muscarínicos, estimulación de los receptores muscarínicos, disminución de la concentración de AMP cíclico (AMPc) intracelular, inhibición de la somatostatina?*

3 *Durante la fase de ascenso de una onda lenta, ¿qué cambio se produce en el potencial de membrana: más negativo, menos negativo, más positivo, menos positivo?*

4 *¿Qué fenómeno en los conductos salivales explica por qué la secreción salival final es hipotónica con respecto a la secreción primaria de las células acinares: secreción de agua, absorción de agua, absorción de más soluto que agua, secreción de más soluto que agua?*

5 *¿Cuál de las acciones directas o indirectas ejerce la toxina del cólera: abre los canales del* Na^+*, cierra los canales del* Cl^-*, aumenta las concentraciones de AMPc, activa la subunidad* a_s *de la proteína de unión a la GTP, aumenta la actividad de la GTPasa?*

6 *¿Cuál de las siguientes sustancias debe digerirse antes de ser absorbida en el intestino delgado:* Ca^{2+}*, alanina, fructosa, sacarosa, colesterol?*

7 *¿Cuál es la secuencia correcta de los fenómenos que se producen en la absorción de los lípidos: formación de éster de colesterol, acción de la lipasa pancreática, emulsión de los lípidos en el lumen intestinal, micelas, quilomicrones?*

8 *A medida que aumenta el ritmo de flujo pancreático, ¿en cuál de los siguientes aumenta la concentración en el jugo pancreático:* Na^+*,* K^+*,* HCO_3^-*,* Cl^-*, osmolaridad?*

9 *¿Qué reacciones son catalizadas por la tripsina: conversión de pepsinógeno a pepsina, conversión de tripsinógeno a tripsina, conversión de procarboxipeptidasa a carboxipeptidasa?*

10 *¿Dónde es mayor la frecuencia de las ondas lentas: estómago, duodeno, íleon?*

11 *¿En qué punto estoy? Para cada uno de los puntos de la lista siguiente, diga su localización correcta en el sistema gastrointestinal.*

Secreción de gastrina
Cotransporte de Na^+*-sales biliares*
H^+*-*K^+ *ATPasa*
Secreción de factor intrínseco
Acción del omeprazol
Cotransportador de Na^+*-glucosa*
Secundaria a ácidos biliares (o sales biliares)

LECTURAS RECOMENDADAS

Johnson LR: Physiology of the Gastrointestinal Tract, 2nd ed. New York, Raven Press, 1987.

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology, 6th ed. St Louis, Mosby, 2001.

Schultz SG, Wood JD, Raunder BB: Handbook of Physiology: The Gastrointestinal System. Bethesda, Md, American Physiological Society, 1989.

9

Fisiología endocrina

Síntesis hormonal, 379
Regulación de la secreción hormonal, 383
Regulación de los receptores hormonales, 385
Mecanismos de acción hormonal y segundos mensajeros, 386
Relaciones hipotalámico-hipofisarias, 389
Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, 392
Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, 397
Hormonas tiroideas, 401
Médula y corteza suprarrenales, 410
Páncreas endocrino, 422
Regulación del metabolismo del calcio y del fosfato, 430
Resumen, 439
Autoevaluación, 440

El sistema endocrino (conjuntamente con el sistema nervioso) es responsable de la homeostasis. El crecimiento, el desarrollo, la reproducción, la presión sanguínea, las concentraciones de iones y de otras sustancias en la sangre, e incluso la conducta están reguladas por el sistema endocrino. La fisiología endocrina implica la secreción de hormonas y su posterior acción en los tejidos diana.

Una hormona es una sustancia química que puede ser un péptido, un esteroide o una amina. Las hormonas se secretan a la circulación en pequeñas cantidades y se liberan a los tejidos diana, donde producen respuestas fisiológicas. Las hormonas son sintetizadas y segregadas por las células endocrinas, que generalmente se encuentran en las glándulas endocrinas. La tabla 9-1 muestra una lista de hormonas y sus abreviaturas (se utilizan en los caps. 9 y 10).

Las glándulas endocrinas clásicas son el hipotálamo, los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, la tiroides, la paratiroides, la corteza suprarrenal, la médula suprarrenal, las gónadas, la placenta y el páncreas. El riñón también se considera una glándula endocrina y además hay células endocrinas por todo el tracto gastrointestinal. La tabla 9-2 enumera las principales hormonas, sus glándulas de origen, su naturaleza química y sus principales acciones. Se acompaña de la figura 9-1, que es un resumen gráfico de las glándulas endocrinas y de sus secreciones hormonales.

Síntesis hormonal

Las hormonas se clasifican en una de tres clases: péptidos y proteínas, esteroides o aminas. Cada clase difiere de las demás por su vía biosintética: las hormonas peptídicas y proteicas se sintetizan a partir de aminoácidos; las hormonas esteroideas derivan del colesterol y las hormonas amínicas, de la tirosina.

SÍNTESIS DE LAS HORMONAS PEPTÍDICAS Y PROTEICAS

La mayoría de las hormonas son de naturaleza peptídica o proteica. Las vías biosintéticas son ya conocidas por la bioquímica. La secuencia primaria de aminoácidos del péptido

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 9-1 Abreviaturas de uso habitual en la fisiología endocrina

Abreviatura	Hormona	Abreviatura	Hormona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa	LH	Hormona luteinizante
ADH	Hormona antidiurética	MIT	Monoyodotirosina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina	MSH	Hormona estimulante de los melanocitos
DHEA	Dehidroepiandrosterona	PIF	Factor inhibidor de la prolactina
DIT	Diyodotirosina	POMC	Proopiomelanocortina
DOC	11-Desoxicorticosterona	PTH	Hormona paratiroidea
FSH	Hormona estimulante del folículo	PTU	Propiltiouracilo
GHRH	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	SRIF	Factor inhibidor de la liberación de somatotropina
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina	T_3	Triyodotironina
HCG	Gonadotropina coriónica humana	T_4	Tiroxina
HGH	Hormona del crecimiento humana	TBG	Globulina de unión a la tiroxina
HPL	Lactógeno placentario humano	TRH	Hormona liberadora de tirotropina
IGF	Factor de crecimiento insulinoide	TSH	Hormona estimulante del tiroides

Tabla 9-2 Resumen de las glándulas endocrinas y acciones de las hormonas

Glándula de origen	Hormonas*	Clasificación química†	Acciones principales
Hipotálamo	Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Péptido	Estimula la secreción de TSH y prolactina
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Péptido	Estimula la secreción de ACTH
	Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Péptido	Estimula la secreción de LH y FSH
	Somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de somatostatina (SRIF)	Péptido	Inhibe la secreción de la hormona del crecimiento
	Dopamina o factor inhibidor de prolactina (PIF)	Amina	Inhibe la secreción de prolactina
	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Péptido	Estimula la secreción de la hormona del crecimiento
Hipófisis anterior	Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Péptido	Estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas
	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Péptido	Estimula la maduración del esperma en las células de Sertoli de los testículos Estimula el desarrollo folicular y la síntesis de estrógenos en los ovarios
	Hormona luteinizante (LH)	Péptido	Estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos Estimula la ovulación, la formación del cuerpo lúteo, la síntesis de estrógenos y de progesterona en los ovarios
	Hormona del crecimiento	Péptido	Estimula la síntesis de proteínas y el crecimiento en general
	Prolactina	Péptido	Estimula la producción y la secreción de leche en la mama
	Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	Péptido	Estimula la síntesis y secreción de hormonas suprarrenocorticales (cortisol, andrógenos y aldosterona)

Tabla 9-2 Resumen de las glándulas endocrinas y acciones de las hormonas *(Cont.)*

Glándula de origen	Hormonas*	Clasificación química[†]	Acciones principales
	Hormona estimulante de los melanocitos (MSH)	Péptido	Estimula la síntesis de melanina (¿humanos?)
Hipófisis posterior	Oxitocina	Péptido	Estimula la eyección de leche de las mamas y las contracciones uterinas
	Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)	Péptido	Estimula la reabsorción de agua en las células principales de los tubos colectores y la constricción de las arteriolas
Tiroides	Triyodotironina (T_3) y L-tiroxina (T_4)	Amina	Estimula el crecimiento esquelético; el consumo de oxígeno; la producción de calor; la utilización de proteínas, grasas y carbohidratos; la maduración perinatal del sistema nervioso central
	Calcitonina	Péptido	Disminuye el [Ca^{2+}] sérico
Paratiroides	Hormona paratiroidea (PTH)	Péptido	Aumenta el [Ca^{2+}] sérico
Corteza suprarrenal	Cortisol (glucocorticoide)	Esteroide	Estimula la gluconeogénesis; inhibe la respuesta inflamatoria; suprime la respuesta inmunitaria; aumenta la sensibilidad vascular a las catecolaminas
	Aldosterona (mineralocorticoide)	Esteroide	Aumenta la reabsorción renal de Na^+, la secreción de K^+ y la de H^+
	Dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona (andrógenos suprarrenales)	Esteroide	Véanse las acciones de la testosterona de los testículos (v. más adelante)
Testículos	Testosterona	Esteroide	Estimula la espermatogénesis; estimula las características sexuales secundarias del hombre
Ovarios	Estradiol	Esteroide	Estimula el crecimiento y el desarrollo del sistema reproductor de la mujer, la fase folicular del ciclo menstrual, el desarrollo de las mamas, la secreción de prolactina; mantiene el embarazo
	Progesterona	Esteroide	Estimula la fase lútea del ciclo menstrual; mantiene el embarazo
Cuerpo lúteo	Estradiol y progesterona	Esteroide	Véanse las acciones del estradiol y de la progesterona de los ovarios (v. antes)
Placenta	Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Péptido	Estimula la síntesis de estrógeno y de progesterona en el cuerpo lúteo al comienzo del embarazo
	Lactógeno placentario humano (HPL) o somatomamotropina coriónica humana	Péptido	Tiene acciones similares a la de la hormona del crecimiento y de la prolactina durante el embarazo
	Estriol	Esteroide	Véase acciones del estradiol de los ovarios (v. antes)
	Progesterona	Esteroide	Véase acciones de la progesterona de los ovarios (v. antes)
Páncreas	Insulina (células β)	Péptido	Disminuye la [glucosa] en sangre
	Glucagón (células α)	Péptido	Aumenta la [glucosa] en sangre
Riñón	Renina renal	Péptido	Cataliza la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I
	1,25-Dihidroxicolecalciferol	Esteroide	Aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+}; mineralización ósea
Médula suprarrenal	Noradrenalina, adrenalina	Amina	Véanse las acciones del sistema nervioso simpático (v. cap. 2)

*Las abreviaturas estándar de las hormonas figuran entre paréntesis.

[†] La denominación de péptido incluye tanto los péptidos como las proteínas.

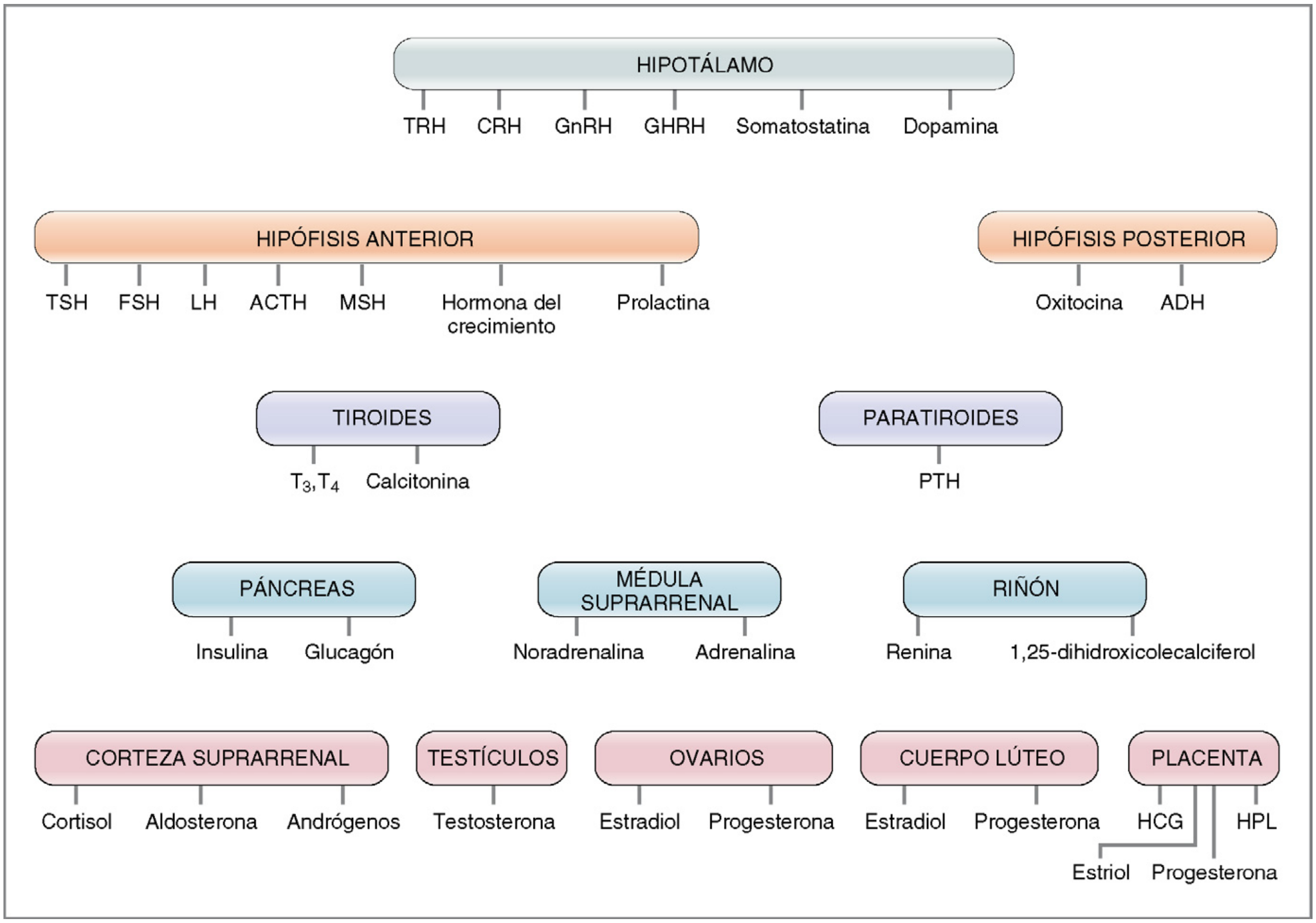

HIPOTÁLAMO
TRH
CRH
GnRH
GHRH
Somatostatina
Dopamina
HIPÓFISIS ANTERIOR
TSH
FSH
LH
ACTH
MSH
Hormona del crecimiento
Prolactina
HIPÓFISIS POSTERIOR
Oxitocina
ADH
TIROIDES
T3,T4
Calcitonina
PARATIROIDES
PTH
PÁNCREAS
Insulina
Glucagón
MÉDULA SUPRARRENAL
Noradrenalina
Adrenalina
RIÑÓN
Renina
1,25-dihidroxicolecalciferol
CORTEZA SUPRARRENAL
Cortisol
Aldosterona
Andrógenos
TESTÍCULOS
Testosterona
OVARIOS
Estradiol
Progesterona
CUERPO LÚTEO
Estradiol
Progesterona
PLACENTA
HCG
HPL
Estriol
Progesterona

Figura 9-1 **Glándulas endocrinas y hormonas secretadas por cada una de las glándulas.** Véase la tabla 9-1 para las abreviaturas utilizadas en esta figura.

está dictada por un ribonucleótido mensajero específico (ARNm), que ha sido transcrito a partir del gen para dicha hormona. En la figura 9-2 se resume la vía biosintética en relación con las hormonas peptídicas. Las cifras sobre un círculo que se muestran en la figura corresponden a las siguientes etapas:

1. En el **núcleo,** el gen para la hormona es transcrito a un **ARNm.** Generalmente, un único gen es responsable de dirigir la estructura primaria de cada hormona peptídica. (Dado que se han clonado los genes de casi todas las hormonas peptídicas, la tecnología del ADN recombinante permite sintetizar las hormonas peptídicas humanas.)
2. El ARNm se transfiere al citoplasma y se traduce en los **ribosomas** al primer producto proteico, una **preprohormona.** La traducción del ARNm comienza con un péptido señal en el extremo N-terminal. La traducción cesa y el péptido señal se une a los receptores del retículo endoplásmico por medio de «proteínas de acoplamiento» *(docking proteins)*. A continuación, la traducción sigue en el retículo endoplásmico hasta que se completa la totalidad de la secuencia peptídica (es decir, la preprohormona).
3. El péptido señal se elimina en el **retículo endoplásmico,** convirtiendo la preprohormona a una **prohormona.** La prohormona contiene la secuencia completa de la hormona más otras secuencias peptídicas, que se eliminarán en una etapa final. Algunas de las «otras» secuencias peptídicas en la prohormona son necesarias para un plegamiento apropiado de la hormona (p. ej., la formación de uniones intramoleculares).
4. La prohormona se transfiere al **aparato de Golgi,** donde es empaquetada en vesículas secretoras, en las que las enzimas proteolíticas cortan secuencias peptídicas de la prohormona para producir la **hormona** final. Otras funciones del aparato de Golgi incluyen la glicosilación y la fosforilación de la hormona.
5. La hormona final se almacena en **vesículas secretoras** hasta que se estimula la célula endocrina. Por ejemplo, la hormona paratiroidea (PTH) se sintetiza y se almacena en vesículas en las células principales de la glándula paratiroides. El estímulo para la secreción de PTH es una baja concentración de calcio (Ca^{2+}). Cuando los sensores de la glándula paratiroides detectan una baja concentración extracelular de Ca^{2+}, las vesículas secretoras son translocadas a la membrana celular, donde expulsan la

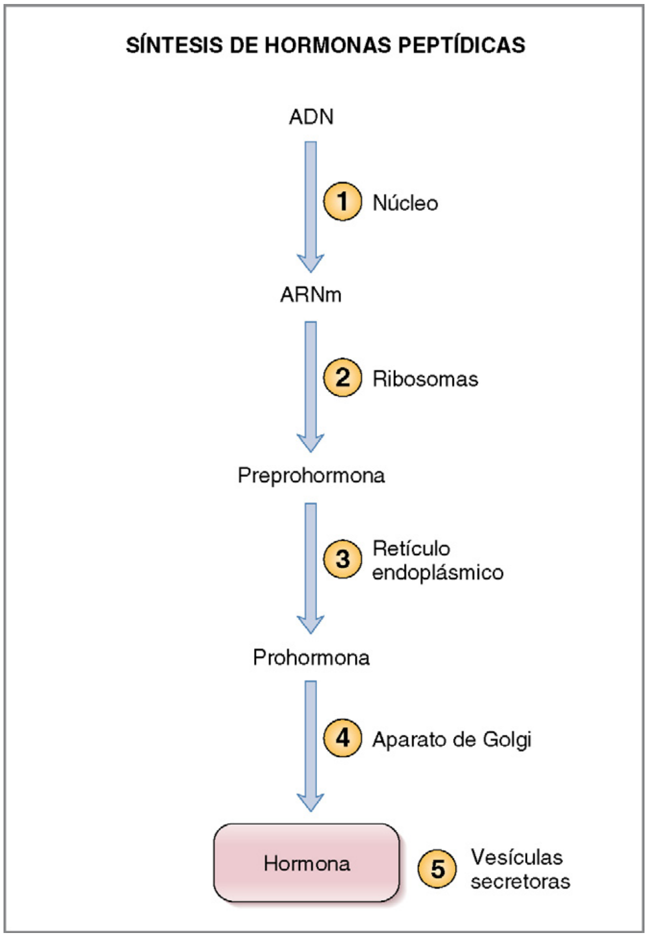


Figura 9-2 **Etapas de la síntesis de hormonas peptídicas.** Véase el texto para una explicación de los números en círculos. ADN, acido desoxirribonucleico; ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

PTH a la sangre por exocitosis. Los otros constituyentes de las vesículas secretoras, incluidos los copéptidos y las enzimas proteolíticas, son expulsados con la PTH.

SÍNTESIS DE HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroideas son sintetizadas y secretadas por la corteza suprarrenal, las gónadas, el cuerpo lúteo y la placenta. Las hormonas esteroideas son el cortisol, la aldosterona, el estradiol y el estriol, la progesterona, la testosterona y el 1,25-dihidroxicolecalciferol. Todas las hormonas esteroideas derivan del **colesterol,** que es modificado por la eliminación o adición de cadenas laterales, por hidroxilación o por aromatización del núcleo esteroide. Las vías biosintéticas de las hormonas suprarrenocorticales y del 1,25-dihidroxicolecalciferol se comentan en este capítulo. Las vías de las hormonas esteroides sexuales se comentan en el capítulo 10.

SÍNTOMAS DE HORMONAS AMÍNICAS

Las hormonas amínicas son las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, y dopamina) y las hormonas tiroideas.

Las hormonas amínicas derivan del aminoácido **tirosina.** La vía biosintética de las catecolaminas se comenta en el capítulo 1. La vía para la síntesis de las hormonas tiroideas se comenta en este capítulo.

Regulación de la secreción hormonal

Para mantener la homeostasis, la secreción de hormonas ha de activarse y desactivarse según las necesidades. Los ajustes en las velocidades de secreción se pueden llevar a cabo mediante mecanismos neurales o de retroalimentación. Los **mecanismos neurales** se ven ilustrados por la secreción de catecolaminas, en la que los nervios simpáticos preganglionares hacen sinapsis en la médula suprarrenal y, cuando son estimulados, causan la secreción de catecolaminas a la circulación. **Los mecanismos de retroalimentación** son más frecuentes que los neurales. El término «retroalimentación» significa que algún elemento de la respuesta fisiológica a una hormona «retroalimenta» (directa o indirectamente) la glándula endocrina que secretó la hormona, cambiando su velocidad de secreción. La retroalimentación puede ser negativa o positiva. La negativa es el mecanismo más importante y frecuente para la regulación de la secreción hormonal; la positiva es poco común.

RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA

Los principios de la retroalimentación negativa son esenciales para la regulación homeostática de la práctica totalidad de los órganos y sistemas. Por ejemplo, en el capítulo 4 se comenta una retroalimentación negativa en la regulación de la presión sanguínea arterial en la que pequeños cambios en la presión sanguínea activan mecanismos que restablecerán la presión sanguínea a la normalidad. La disminución en la presión sanguínea arterial es detectada por los barorreceptores, que activan unos mecanismos coordinados que aumentan la presión sanguínea. A medida que la presión sanguínea vuelve a la normalidad, los barorreceptores dejan de detectar una alteración y los mecanismos de activación se desconectan. Cuanto más sensible sea el mecanismo de retroalimentación, más pequeñas serán las «desviaciones» de la presión sanguínea por encima o por debajo de lo normal.

En los sistemas endocrinos, una retroalimentación negativa significa que *alguna característica de la acción hormonal inhibe directa o indirectamente la secreción de la hormona.* En la figura 9-3 se muestran circuitos de retroalimentación negativa. Con fines ilustrativos, se muestra el hipotálamo en relación con la adenohipófisis (o hipófisis anterior), y ésta a su vez en relación con una glándula periférica endocrina. En la figura se aprecia cómo el hipotálamo secreta una hormona liberadora que estimula la secreción de una hormona hipofisaria anterior. A continuación, la hormona de la adenohipófisis actúa sobre una glándula endocrina periférica (p. ej.,

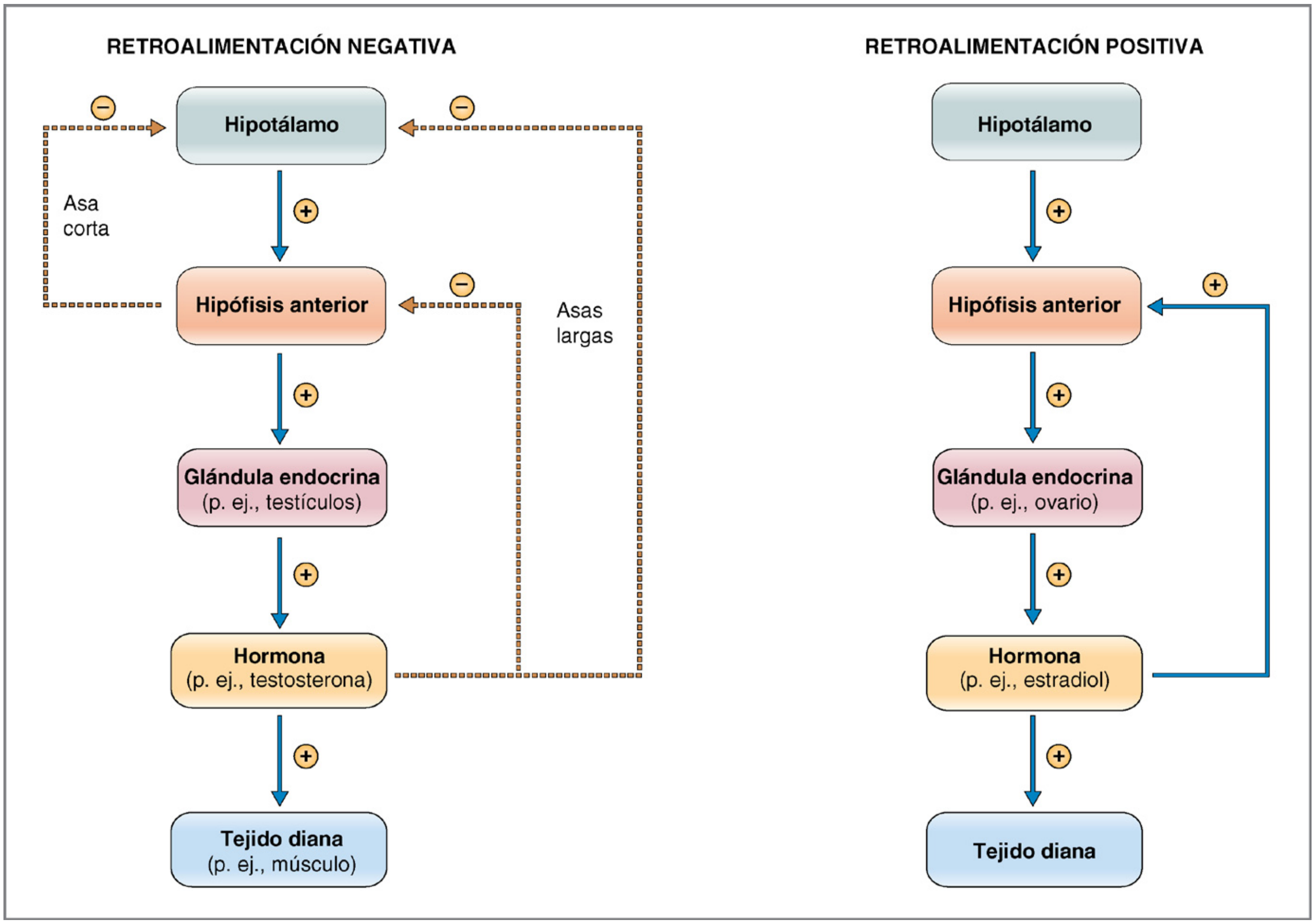

RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA
Hipotálamo
Asa corta
Hipófisis anterior
Asas largas
Glándula endocrina (p. ej., testículos)
Hormona (p. ej., testosterona)
Tejido diana (p. ej., músculo)
RETROALIMENTACIÓN POSITIVA
Hipotálamo
Hipófisis anterior
Glándula endocrina (p. ej., ovario)
Hormona (p. ej., estradiol)
Tejido diana
+
−

Figura 9-3 **Mecanismos de retroalimentación negativa y positiva.** En esta ilustración se utiliza como ejemplo el eje hipotalámico-hipofisario. *Las líneas continuas* y *los signos más* (+) indican estimulación; las *líneas discontinuas* y *los signos menos* (–) indican inhibición.

el testículo) para provocar la secreción de la hormona (p. ej., testosterona), que actúa sobre los tejidos diana (p. ej., músculo esquelético) para producir acciones fisiológicas. Las hormonas «retroalimentan» la adenohipófisis y el hipotálamo para inhibir sus secreciones hormonales. Una **retroalimentación de asa larga** significa que la hormona retroalimenta *toda la vía* hasta el eje hipotalámico-hipofisario. Una **retroalimentación de asa corta** significa que la hormona de la adenohipófisis retroalimenta el hipotálamo para inhibir la hormona liberadora hipotalámica. No se muestra en la figura una tercera posibilidad denominada **retroalimentación de asa ultracorta,** en la que la hormona hipotalámica inhibe su propia secreción (p. ej., la hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH] inhibe la secreción de GHRH).

El resultado neto de cualquier versión de la retroalimentación negativa es que cuando se considera que las concentraciones hormonales (por sus acciones fisiológicas) son adecuadas o altas, se inhibe la secreción adicional de la hormona. Cuando se considera que las concentraciones de la hormona son inadecuadas o bajas, se estimula la secreción de la hormona.

Hay otros ejemplos de retroalimentación negativa que no utilizan el eje hipotalámico-hipofisario. Por ejemplo, la **insulina** regula la concentración de glucosa en sangre. A su vez, la secreción de insulina se activa o desactiva por cambios en la concentración de glucosa en sangre. De este modo, cuando la concentración de glucosa en sangre es alta, el páncreas secreta insulina; ésta actúa sobre los tejidos diana (hígado, músculo y tejido adiposo) para disminuir la concentración de glucosa en sangre hasta la concentración normal. Cuando se detecta que la concentración de glucosa es suficientemente baja, la insulina ya no es necesaria y se inactiva su secreción.

RETROALIMENTACIÓN POSITIVA

La retroalimentación positiva es poco frecuente. En ella, alguna característica de la acción hormonal provoca *más* secreción de la hormona (v. fig. 9-3). En comparación con una retroalimentación negativa, que se autolimita, la positiva se autoaumenta. Aunque es poco frecuente en los sistemas biológicos, cuando la retroalimentación positiva se produce, conduce a un fenómeno explosivo.

Un ejemplo no hormonal de retroalimentación positiva es la apertura de los canales de sodio (Na^+) del nervio durante la **fase ascendente del potencial de acción.** La despolarización abre los canales del Na^+ sensibles al voltaje y hace que el Na^+ se introduzca en la célula, lo que lleva a una mayor despolarización y a una mayor entrada de Na$^+$. Este proceso de autorrefuerzo produce la fase ascendente rápida y explosiva.

En los sistemas hormonales, el principal ejemplo de retroalimentación positiva es el efecto del **estrógeno** sobre la secreción de la hormona estimulante del folículo **(FSH)** y de la hormona luteinizante **(LH)** por la adenohipófisis en el punto medio del ciclo menstrual. Durante la fase folicular del ciclo menstrual, los ovarios secretan estrógeno, que actúa sobre la adenohipófisis para producir un rápido pico de secreción de FSH y LH. La FSH y la LH tienen dos efectos sobre los ovarios: la ovulación *y* la estimulación de la secreción de estrógeno. Así, el estrógeno secretado en los ovarios actúa sobre la adenohipófisis para provocar la secreción de FSH y LH, y estas hormonas adenohipofisarias estimulan aún *más* la secreción de estrógeno. En este ejemplo, el fenómeno explosivo es el pico de FSH y de LH que precede a la ovulación.

Un segundo ejemplo de retroalimentación hormonal positiva es la **oxitocina.** La dilatación del cuello uterino hace que la neurohipófisis (o hipófisis posterior) secrete oxitocina. A su vez, ésta estimula la contracción uterina, lo que produce una mayor dilatación del cuello uterino. En este ejemplo, el fenómeno explosivo es el parto, el alumbramiento del feto.

Regulación de los receptores hormonales

El apartado anterior describe los mecanismos que regulan las concentraciones de las hormonas en la sangre, por lo general por retroalimentación negativa. Aunque las concentraciones circulantes de hormona son importantes, *no* son el único determinante de la respuesta de un tejido diana. Para responder, un tejido diana ha de poseer receptores específicos que reconozcan la hormona. Dichos receptores se encuentran acoplados a mecanismos celulares que producen la respuesta fisiológica (v. apartado de los mecanismos de la acción hormonal para conocer los mecanismos de acoplamiento.)

La sensibilidad de un tejido diana a una hormona se expresa mediante la **relación dosis-respuesta,** en la que la magnitud de la respuesta se relaciona con la concentración hormonal. A medida que se incrementa la concentración hormonal, la respuesta suele aumentar y luego se estabiliza. Se define la **sensibilidad** como la concentración de la hormona que produce el 50% de la respuesta máxima. Si se requiere más hormona para producir el 50% de la respuesta máxima, es que ha habido una disminución en la sensibilidad del tejido diana. Si se requiere menos hormona, ha habido un aumento en la sensibilidad del tejido diana.

La sensibilidad de un tejido diana puede variar de dos modos: cambiando el *número* de receptores o cambiando la *afinidad* de los receptores por la hormona. Cuanto mayor sea el número de receptores para una hormona, mayor será la respuesta máxima. Cuanta mayor sea la afinidad del receptor por la hormona, mayor será la probabilidad de respuesta.

Un cambio en el número o en la afinidad de los receptores recibe la denominación de regulación por disminución *(down-regulation)* o incremento *(up-regulation).* La **regulación por disminución** significa que el número de receptores o la afinidad de los mismos por la hormona ha disminuido. La **regulación por incremento** significa que el número o la afinidad de los receptores ha aumentado. Las hormonas pueden regular por disminución o por incremento sus propios receptores en los tejidos diana y también pueden incluso regular los receptores para otras hormonas.

REGULACIÓN POR DISMINUCIÓN

La regulación por disminución es un mecanismo por el cual una hormona *disminuye* el número o afinidad de sus receptores en un tejido diana. Puede producirse una regulación por disminución mediante la reducción de la síntesis de nuevos receptores, por aumento en la degradación de los receptores existentes o por inactivación de los receptores. La finalidad de la regulación por disminución es reducir la sensibilidad del tejido diana cuando las concentraciones hormonales son elevadas durante un período prolongado. A medida que se produce la regulación por disminución, la respuesta a la hormona disminuye, aunque las concentraciones hormonales sigan siendo altas. Un ejemplo de regulación por disminución es el efecto de la **progesterona** sobre su propio receptor en el útero (v. cap. 10).

La regulación por disminución puede hacer referencia también al efecto de la hormona sobre los receptores para otras hormonas relacionadas. Este tipo de regulación por disminución se puede ilustrar también con la progesterona. En el útero, la progesterona se regula por disminución de su propio receptor *y* por disminución de los receptores para el estrógeno. Un segundo ejemplo de este tipo de regulación por disminución se observa en el sistema tiroideo. La triyodotironina o $\mathbf{T_3}$ disminuye la sensibilidad de los receptores de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) de la adenohipófisis. El efecto general es que las concentraciones crónicamente elevadas de T_3 reducen la capacidad de respuesta global del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo.

REGULACIÓN POR INCREMENTO

La regulación por incremento de los receptores es un mecanismo por el cual una hormona *aumenta* el número o la afinidad de sus receptores. Puede producirse por aumento en la síntesis de nuevos receptores, por disminución de la degradación de los receptores existentes o por activación de los receptores. Por ejemplo, la **prolactina** aumenta el número de sus receptores en la mama, la **hormona del crecimiento** aumenta el número de sus receptores en el músculo esquelético y en el hígado, y el **estrógeno** aumenta el número de sus receptores en el útero.

Una hormona también puede regular por incremento los receptores para otras hormonas. Por ejemplo, el estrógeno no sólo regula por incremento su propio receptor en el útero, sino que también regula por incremento los receptores para la LH en los ovarios.

Mecanismos de acción hormonal y segundos mensajeros

Las acciones hormonales sobre las células diana comienzan cuando la hormona se une a un receptor de la membrana, formando un complejo hormona-receptor. En muchos sistemas hormonales, el complejo hormona-receptor se acopla a proteínas efectoras por proteínas de unión a la guanosina trifosfato (GTP) (proteínas G). Las proteínas efectoras suelen ser enzimas, ya sea la adenilil ciclasa o la fosfolipasa C. Cuando se activan las proteínas efectoras, se produce un segundo mensajero, ya sea AMPc o IP_3 (inositol 1,4,5-trifosfato), que amplifica la señal hormonal original y dirige las acciones fisiológicas.

Los tres mecanismos principales de la acción hormonal sobre las células diana son el mecanismo de la **adenilil ciclasa,** en el que el AMPc es el segundo mensajero; el mecanismo de la **fosfolipasa C,** en el cual IP_3/Ca^{2+} es el segundo mensajero, y el mecanismo de la **hormona esteroidea.** Además, la insulina y los factores de crecimiento insulinoides (IGF) actúan sobre sus células diana por medio de un mecanismo **tirosina cinasa.** Por último, varias hormonas activan la **guanilato ciclasa,** en cuyo proceso la guanosina monofosfato cíclica (GMP cíclica, o GMPc) es el segundo mensajero. Los tres mecanismos principales de la acción hormonal se comentan en este apartado; el mecanismo de la tirosina cinasa se comenta en el apartado de la insulina. Los mecanismos de acción de las principales hormonas se resumen en la tabla 9-3.

PROTEÍNAS G

Las proteínas G se comentan en el capítulo 2 en el contexto de los receptores autónomos. En pocas palabras, las proteínas G son una familia de proteínas ligadas a la membrana que acoplan los receptores hormonales a enzimas efectoras (p. ej., adenilil ciclasa). Así, las proteínas G actúan como «interruptores moleculares» que deciden si la acción hormonal puede proceder.

A nivel molecular, las proteínas G son proteínas heterotriméricas (es decir, tienen tres subunidades). Las tres subunidades se designan como alfa (α), beta (β) y gamma (γ). La subunidad α puede unirse a la guanosina difosfato (GDP) o a la GTP, y contiene actividad GTPasa. Cuando GDP se une a la subunidad α, la proteína G es inactiva, y cuando se une a GTP, la proteína G es activa y puede efectuar su función acopladora. Los factores liberadores de nucleótidos de guanina (GRF) facilitan la disociación de la GDP de modo que GTP se une más rápidamente, mientras que los factores activadores de GTPasa (Gap) facilitan la hidrólisis de GTP. De este modo, la actividad relativa de los GRF y los GAP influye sobre la velocidad global de la activación de las proteínas G.

Las proteínas G pueden ser estimuladoras o inhibidoras y se denominan, en consecuencia, $\mathbf{G_s}$ o $\mathbf{G_i}$. La actividad estimuladora o inhibidora reside en la subunidad α (α_s o α_i). Así, cuando se une la GTP a la subunidad α_s de una proteína G_s, la proteína G_s *estimula* la enzima efectora (p. ej., adenilil ciclasa). Cuando la GTP se une a la subunidad α_i de una proteína G_i, la proteína G_i *inhibe* la enzima efectora.

MECANISMOS DE LA ADENILIL CICLASA

Numerosos sistemas hormonales utilizan el mecanismo de la adenilil ciclasa/AMPc (v. tabla 9-3). La hormona se une a su receptor, acoplada por una proteína G_s o G_i, y luego se activa o se inhibe la adenilil ciclasa, lo que lleva a aumentos o reducciones en el AMPc intracelular. El AMPc (segundo mensajero) amplifica entonces la señal hormonal para producir las acciones fisiológicas finales.

En la figura 9-4 se muestran las etapas en el mecanismo de la adenilil ciclasa/AMPc. En este ejemplo, la hormona utiliza una proteína G_s (en vez de una proteína G_i). El complejo receptor-G_s-adenilil ciclasa está encajado en la membrana celular. Cuando no hay hormona unida al receptor, la subunidad α_s de la proteína G_s se une a GDP. En esta configuración, la proteína G_s es **inactiva.** Cuando

Tabla 9-3 Mecanismos de acción hormonal

Mecanismo de la adenilil ciclasa (AMPc)	Mecanismo de la fosfolipasa C (IP_3/Ca^{2+})	Mecanismo de las hormonas esteroides	Mecanismo de la tirosina cinasa	Mecanismo de la guanilato ciclasa (GMPc)
ACTH	GnRH	Glucocorticoides	Insulina	Péptido natriurético auricular (PNA)
LH	TRH	Estrógeno	IGF-1	Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)
FSH	GHRH	Progesterona		Óxido nítrico (NO)
TSH	Angiotensina II	Testosterona		
ADH (receptor V_2)	ADH (receptor V_1)	Aldosterona		
HCG	Oxitocina	1,25-Dihidroxicolecalciferol		
MSH	Receptores α_1	Hormonas tiroideas		
CRH				
Calcitonina				
PTH				
Glucagón				
Receptores β_1 y β_2				

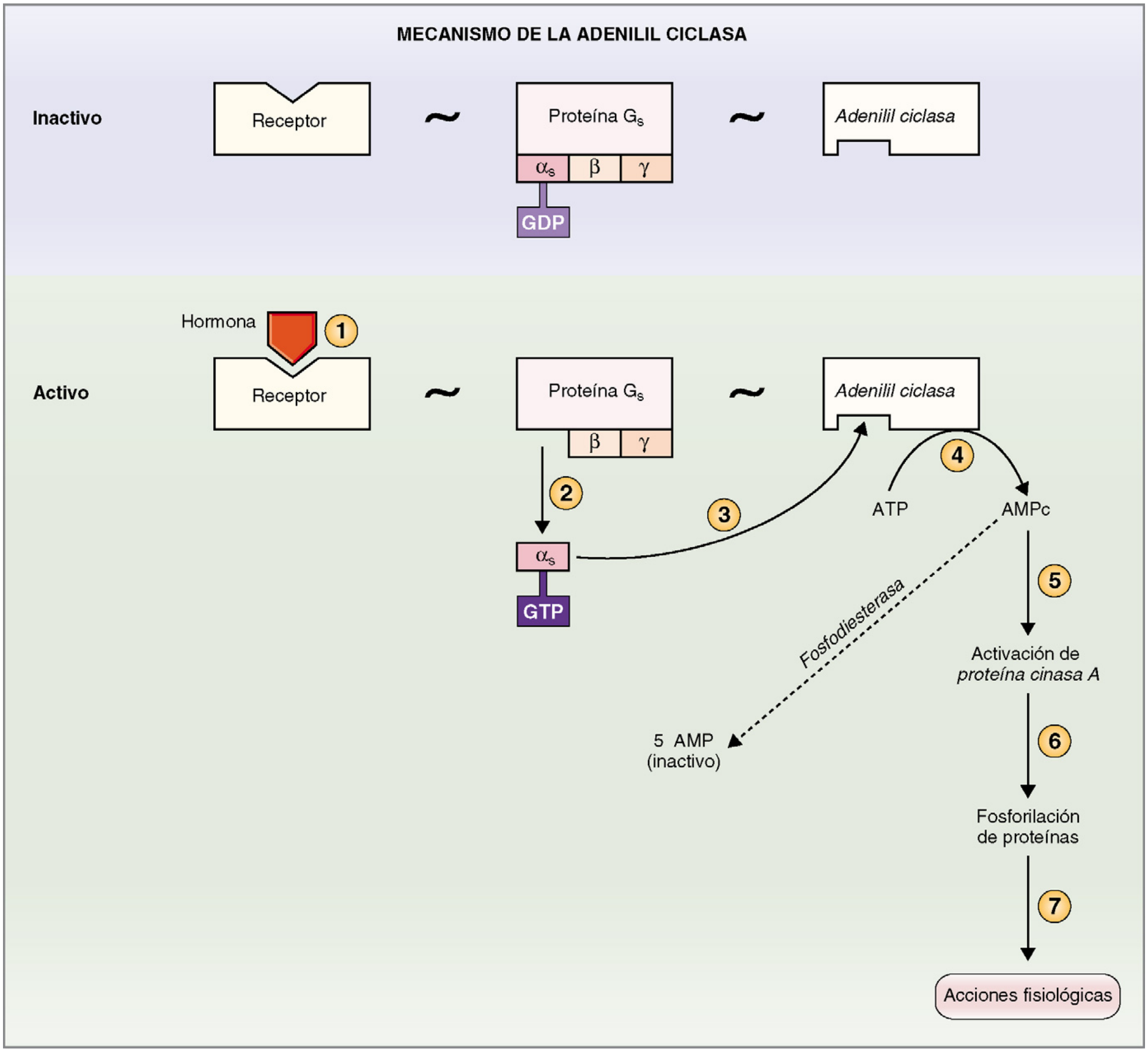

MECANISMO DE LA ADENILIL CICLASA
Inactivo
Receptor
~
Proteína G_s
~
Adenilil ciclasa
α_s
β
γ
GDP
Hormona
1
Activo
Receptor
~
Proteína G_s
~
Adenilil ciclasa
β
γ
2
α_s
GTP
3
4
ATP
AMPc
Fosfodiesterasa
5
Activación de
proteína cinasa A
5 AMP
(inactivo)
6
Fosforilación
de proteínas
7
Acciones fisiológicas

Figura 9-4 **Etapas del mecanismo de acción de la adenilil ciclasa (AMPc).** Véase el texto para una explicación de las cifras en círculos. AMP, adenosina monofosfato; ATP, adenosina trifosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato.

la hormona se une a su receptor, pueden sucederse las siguientes etapas (v. fig. 9-4):

1. La hormona se une a su **receptor** en la membrana celular y produce un cambio de conformación en la subunidad α_s (etapa 1), que da lugar a dos cambios: se libera GDP de la subunidad α_s y es sustituido por GTP, y la subunidad α_s se desprende de la proteína G_s (etapa 2).
2. El **complejo α_s-GTP** migra al interior de la membrana celular, se une a la adenilil ciclasa y la activa (etapa 3). La **adenilil ciclasa** activada cataliza la conversión de ATP a AMPc, que sirve como segundo mensajero (etapa 4). Aunque no se muestra, la actividad intrínseca de la GTPasa en la proteína G convierte GTP de nuevo a GDP, y la subunidad α_s vuelve a su estado inactivo.
3. Mediante una serie de etapas que comportan la activación de la **proteína cinasa A,** el **AMPc** fosforila las proteínas intracelulares (etapas 5 y 6). Estas proteínas fosforiladas ejecutan luego las acciones fisiológicas finales (etapa 7).
4. El AMPc es degradado a un metabolito inactivo **(5' AMP)** por la enzima **fosfodiesterasa,** desactivando así la acción del segundo mensajero.

MECANISMO DE LA FOSFOLIPASA C

Las hormonas que utilizan el mecanismo de la fosfolipasa C (IP_3/Ca^{2+}) se enumeran también en la tabla 9-3. El mecanismo implica la unión de la hormona a un receptor y el acoplamiento por medio de una proteína G_q a la fosfolipasa C. Las concentraciones intracelulares de IP_3 y de Ca^{2+} están aumentadas, produciéndose las acciones fisiológicas finales. Las etapas del mecanismo de la fosfolipasa C (IP_3/Ca^{2+}) se muestran en la figura 9-5.

El complejo receptor-G_q-fosfolipasa C está encajado en la membrana celular. Sin hormona unida al receptor, la subunidad α_q se une a GDP. En esta configuración, la proteína G_q es **inactiva.** Cuando la hormona se une al receptor, se activa G_q, que activa la fosfolipasa C, en las siguientes etapas (v. fig. 9-5):

1. La hormona se une a su receptor en la membrana celular, produciendo un cambio de conformación en la subunidad α_q (etapa 1). El GDP es liberado de la subunidad α_q, es sustituido por GTP y la subunidad α_q se desprende de la proteína G_q (etapa 2).
2. El **complejo α_q-GTP** migra al interior de la membrana celular y se une a la fosfolipasa C, y la activa (etapa 3). La **fosfolipasa C** activada cataliza la liberación de diacilglicerol e IP_3 a partir del fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2), un fosfolípido de la membrana (etapa 4). El **IP_3** generado produce la liberación de **Ca^{2+}** de los depósitos intracelulares en el retículo endoplásmico o sarcoplásmico, lo que da lugar a un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} (etapa 5).
3. Juntos, el Ca^{2+} y el diacilglicerol activan la **proteína cinasa C** (etapa 6), que fosforila proteínas y produce las acciones fisiológicas finales (etapa 7).

MECANISMO DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS Y TIROIDEAS

Las hormonas esteroideas y las hormonas tiroideas poseen el mismo mecanismo de acción. A diferencia de los mecanismos de la adenililciclasa y de la fosfolipasa C utilizados por las hormonas peptídicas (que afectan a los receptores de la membrana celular y a la generación de segundos mensajeros intracelulares), el mecanismo de las hormonas esteroideas implica la unión a receptores citosólicos (o nucleares) (fig. 9-6) que iniciarán la trans-

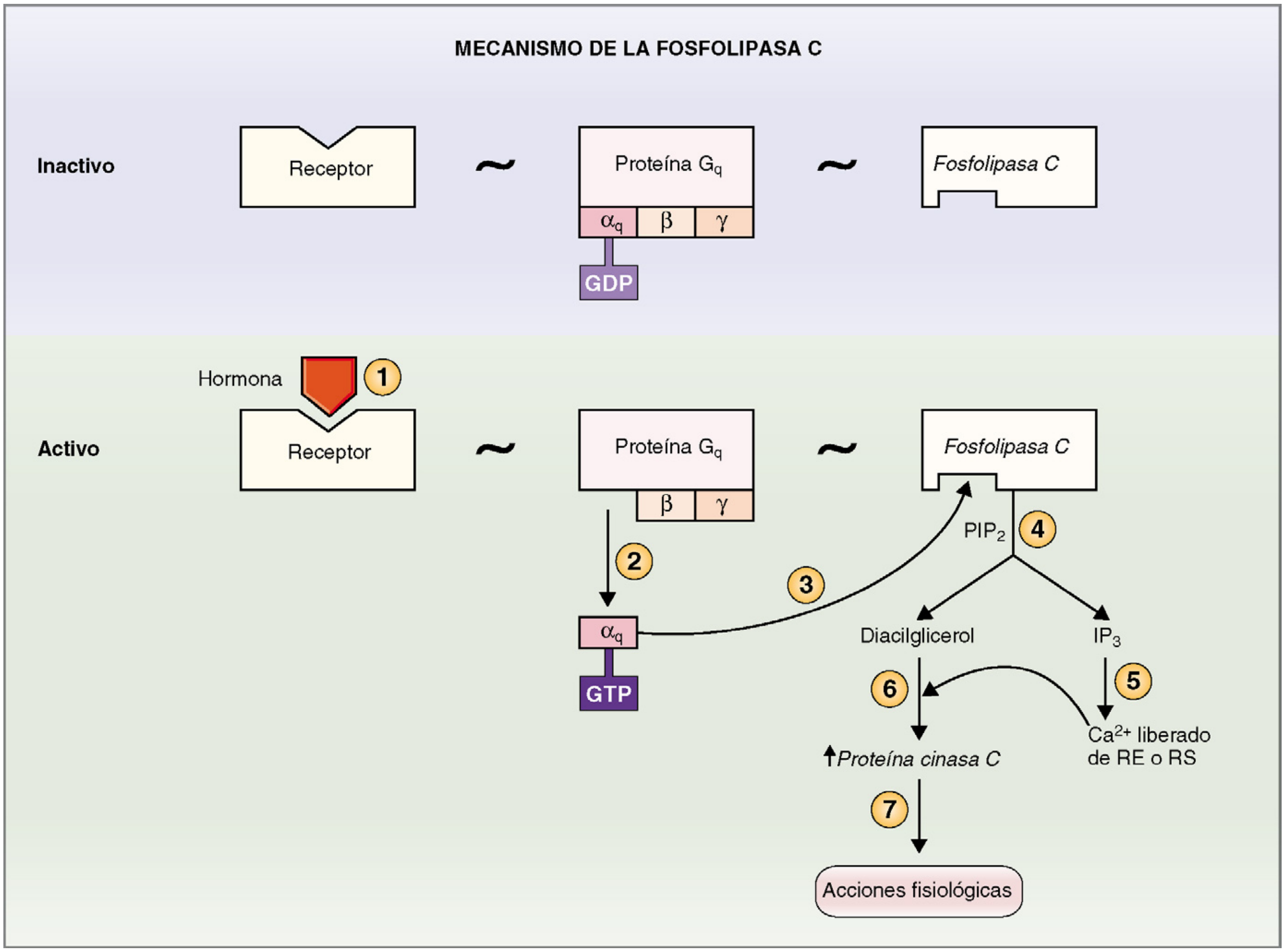


Figura 9-5 **Etapas del mecanismo de acción de la fosfolipasa C (IP_3/Ca^{2+}).** Véase el texto para la explicación de los números en círculos. GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-difosfato; RE, retículo endoplásmico; RS, retículo sarcoplásmico.

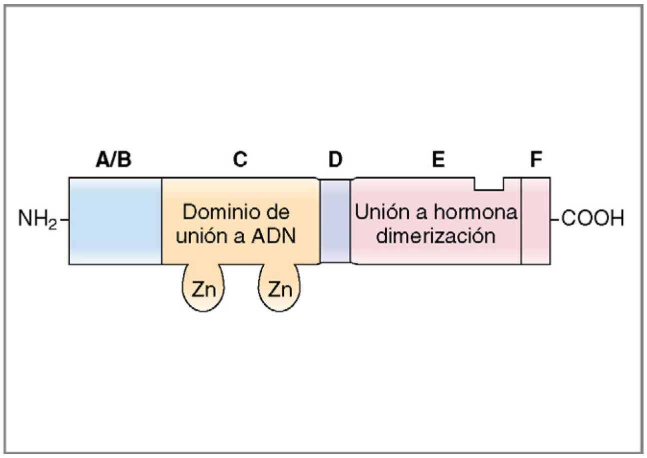


Figura 9-6 **Estructura del receptor citosólico (o nuclear) de hormonas esteroideas.** Las letras A-F representan los 6 dominios del receptor. ADN, acido desoxirribonucleico.

cripción de ADN y la síntesis de nuevas proteínas. En mayor contraste con las hormonas peptídicas, que actúan rápidamente sobre las correspondientes células diana (en pocos minutos), las hormonas esteroideas **actúan lentamente** (en horas).

Las etapas en el mecanismo de las hormonas esteroideas (fig. 9-7) se describen como sigue:

1. La hormona esteroidea difunde a través de la membrana celular y se introduce en la célula diana (etapa 1), donde se une a una **proteína receptora** específica (etapa 2) que se localiza en el citosol (v. fig. 9-7) o en el núcleo. Los receptores de las hormonas esteroideas son fosfoproteínas monoméricas que forman parte de una superfamilia génica de receptores intracelulares. Cada receptor tiene seis dominios (v. fig. 9-6). La hormona esteroidea se une en el **dominio E** localizado cerca del extremo C-terminal. El **dominio C** central está muy conservado entre los diferentes receptores de las hormonas esteroideas, tiene dos dedos de cinc y es responsable de la unión al ADN. Con la hormona unida, el receptor sufre un cambio de conformación, y el complejo hormona-receptor activado se introduce en el núcleo de la célula diana.
2. El complejo hormona-receptor se **dimeriza** y se une (en su dominio C) a secuencias específicas de ADN denominadas **elementos de respuesta a esteroides (SRE, *steroid-responsive element*)** localizados en la región 5′ de los genes diana (etapa 3).
3. El complejo hormona receptor se ha convertido ahora en un **factor de transcripción** que regula la velocidad de transcripción de dicho gen (etapa 4). El nuevo **ARN mensajero (ARNm)** se transcribe (etapa 5), abandona el núcleo (etapa 6) y es traducido a nuevas proteínas (etapa 7) que tienen acciones fisiológicas específicas (etapa 8). La naturaleza de las **nuevas proteínas** es específica de la hormona y es responsable de la especificidad de las acciones de la hormona. Por ejemplo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol induce la síntesis de una proteína de unión al Ca^{2+} que promueve la absorción de Ca^{2+} en el intestino; la aldosterona induce la síntesis de canales de Na^+ (ENaC) en las células principales renales que promueven la reabsorción de Na^+ en el riñón, y la testosterona induce la síntesis de proteínas del músculo esquelético.

Relaciones hipotalámico-hipofisarias

El hipotálamo y la glándula hipofisaria funcionan de modo coordinado para orquestar muchos de los sistemas endocrinos. La unidad hipotalámico-hipofisaria regula las funciones de las glándulas tiroides, suprarrenal y reproductoras; también controla el crecimiento, la producción y la eyección de leche y la osmorregulación. Es importante visualizar las relaciones anatómicas entre el hipotálamo y la hipófisis, porque estas relaciones son fundamentales para las conexiones funcionales entre las glándulas.

La hipófisis (también denominada glándula pituitaria) consta de un lóbulo posterior y de uno anterior. El **lóbulo posterior** (o hipófisis posterior) también se denomina neurohipófisis y el **lóbulo anterior** (o hipófisis anterior) se denomina también adenohipófisis. El hipotálamo está conectado con la glándula hipofisaria mediante un delgado tallo denominado **infundíbulo.** Funcionalmente, el hipotálamo controla la glándula hipofisaria por mecanismos tanto neurales como hormonales (fig. 9-8).

RELACIÓN DEL HIPOTÁLAMO CON LA HIPÓFISIS POSTERIOR

El lóbulo posterior de la hipófisis deriva de tejido neural. Secreta dos hormonas peptídicas, la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina, que actúan sobre sus correspondientes tejidos diana (riñón, mama y útero).

Las conexiones entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis son neurales. De hecho, la hipófisis posterior es una colección de axones nerviosos cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo. Así, las hormonas secretadas por el lóbulo posterior (ADH y oxitocina) son realmente **neuropéptidos;** en otras palabras, son péptidos liberados por neuronas.

Los cuerpos celulares de las neuronas secretoras de ADH y de oxitocina se localizan en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Aunque ambas hormonas son sintetizadas en ambos núcleos, la **ADH** se asocia principalmente con el núcleo **supraóptico,** y la **oxitocina** se asocia principalmente con el núcleo **paraventricular.**

Una vez sintetizadas en los cuerpos celulares, las hormonas (es decir, neuropéptidos) son transportadas por los axones en vesículas neurosecretoras y almacenadas en la hipófisis posterior. Cuando el cuerpo celular es estimulado, se liberan las vesículas neurosecretoras de los

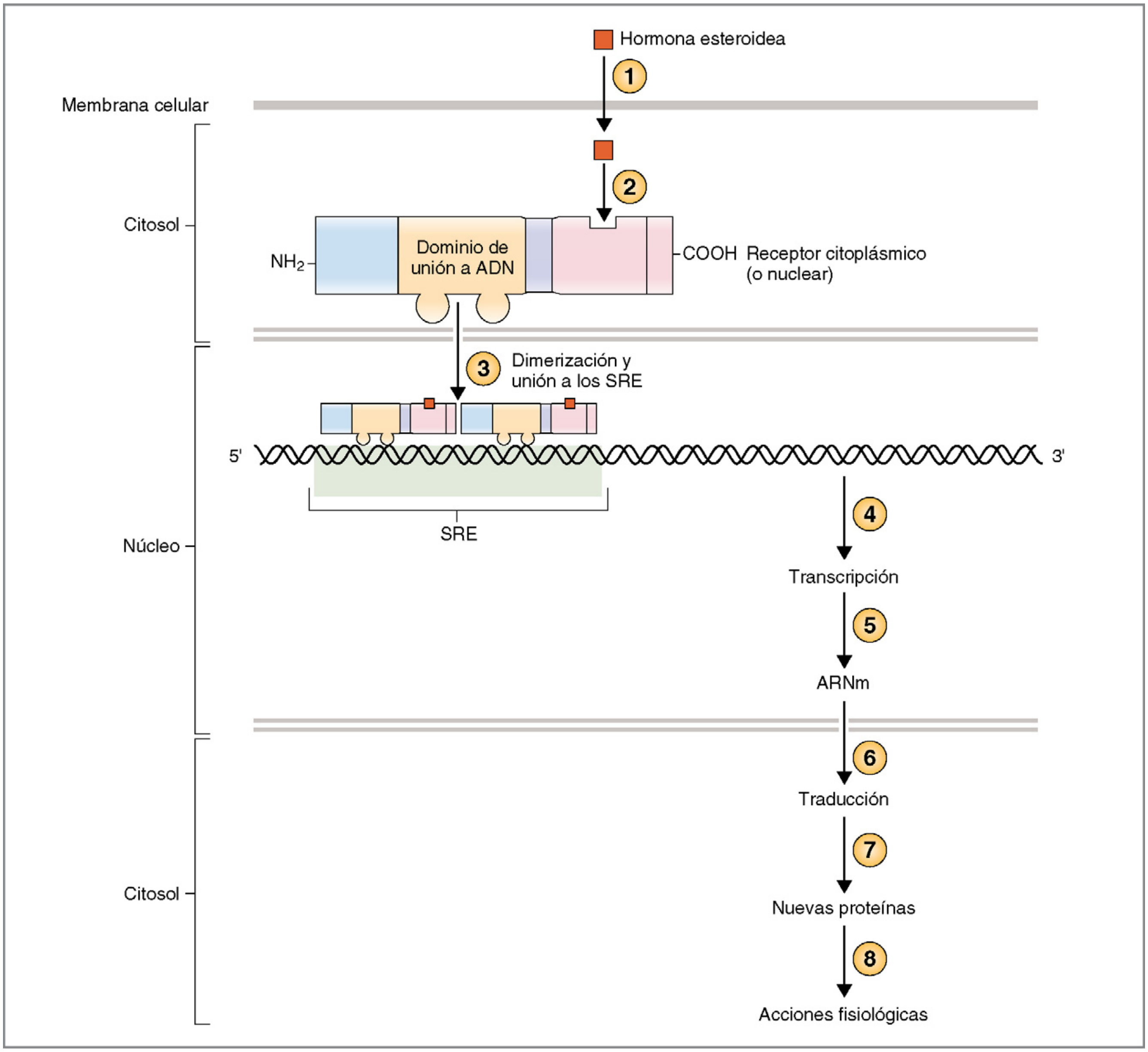

Hormona esteroidea
1
Membrana celular
2
Citosol
NH2
Dominio de unión a ADN
COOH
Receptor citoplásmico (o nuclear)
3
Dimerización y unión a los SRE
5'
3'
SRE
Núcleo
4
Transcripción
5
ARNm
6
Traducción
7
Nuevas proteínas
8
Acciones fisiológicas
Citosol

Figura 9-7 **Etapas del mecanismo de acción de las hormonas esteroideas.** Véase el texto para una explicación de los números en círculos. ADN, acido desoxirribonucleico; SRE, elementos sensibles a los esteroides; ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

terminales nerviosos mediante un mecanismo de exocitosis y la hormona secretada se introduce en los capilares fenestrados cercanos. La sangre venosa de la hipófisis posterior entra en la circulación sistémica, que libera las hormonas a los correspondientes tejidos diana.

En resumen, la relación entre el hipotálamo y la neurohipófisis es sencilla: una neurona que secreta una hormona tiene su cuerpo celular en el hipotálamo y sus axones en la neurohipófisis.

RELACIÓN ENTRE EL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS ANTERIOR

El lóbulo anterior de la glándula hipofisaria deriva del intestino anterior primitivo. A diferencia del lóbulo posterior (que es tejido neural), el anterior es principalmente un conjunto de células endocrinas. La hipófisis anterior secreta seis hormonas peptídicas: la hormona estimulante del tiroides (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH), la hormona del crecimiento, la prolactina y la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La naturaleza de la relación entre el hipotálamo y la hipófisis anterior es tanto neural como endocrina (a diferencia del lóbulo posterior, que es sólo neural). El hipotálamo y la hipófisis anterior están unidos directamente por los **vasos sanguíneos portales hipotalámico hipofisarios,** que proporcionan la mayor parte de la irrigación a la adenohipófisis.

Hay vasos portales hipofisarios largos y cortos, que se distinguen como sigue. La sangre arterial es liberada al hipotálamo por las arterias hipofisarias superiores,

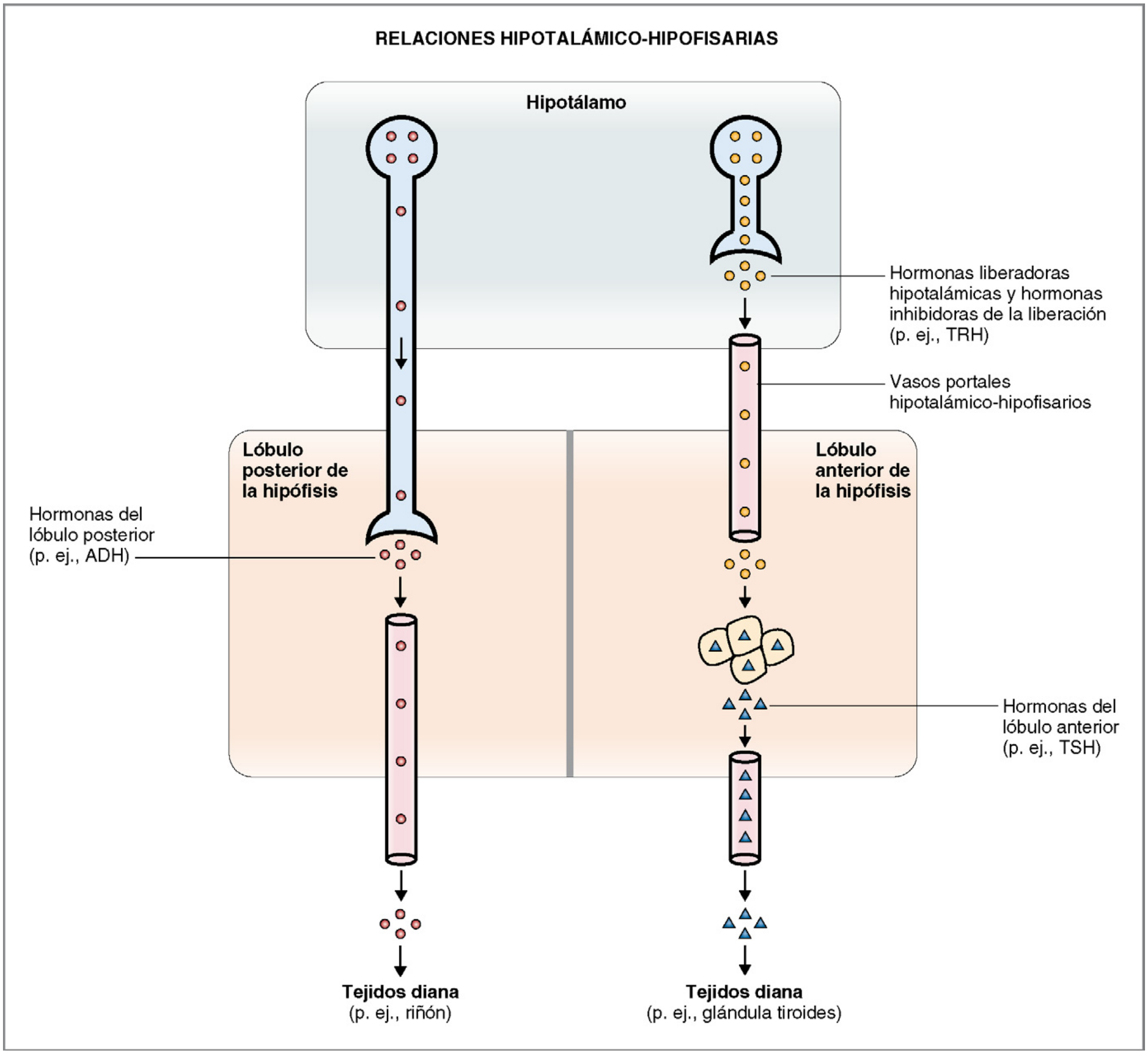

RELACIONES HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIAS
Hipotálamo
Hormonas liberadoras hipotalámicas y hormonas inhibidoras de la liberación (p. ej., TRH)
Vasos portales hipotalámico-hipofisarios
Lóbulo posterior de la hipófisis
Lóbulo anterior de la hipófisis
Hormonas del lóbulo posterior (p. ej., ADH)
Hormonas del lóbulo anterior (p. ej., TSH)
Tejidos diana (p. ej., riñón)
Tejidos diana (p. ej., glándula tiroides)

Figura 9-8 **Esquema que muestra la relación entre el hipotálamo y los lóbulos posterior y anterior de la hipófisis.** Los *círculos en rosa* representan a las hormonas de la hipófisis posterior; los *círculos en amarillo,* a las hormonas hipotalámicas; los *triángulos* representan las hormonas de la hipófisis anterior. ADH, hormona antidiurética; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

que distribuyen la sangre en una red capilar en la eminencia media que se conoce como plexos capilares primarios. Éstos convergen para formar los **vasos portales hipofisarios *largos,*** que descienden por el infundíbulo para liberar la sangre venosa hipotalámica en el lóbulo anterior de la hipófisis. En la porción inferior del tallo infundibular se forma un plexo capilar paralelo a partir de las arterias hipofisarias inferiores. Estos capilares convergen para formar los **vasos portales hipofisarios *cortos,*** que liberan sangre al lóbulo anterior de la hipófisis. En resumen, la irrigación de la adenohipófisis difiere de la de otros órganos. La mayoría de la irrigación es sangre *venosa* procedente del hipotálamo, aportada por los vasos portales hipofisarios largos y cortos.

Hay dos implicaciones importantes de la irrigación portal en la adenohipófisis: (1) Las hormonas hipotalámicas pueden ser liberadas directamente y en elevada concentración, y (2) las hormonas hipotalámicas no aparecen en la circulación sistémica en concentraciones elevadas. Por consiguiente, las células de la adenohipófisis son las únicas células del organismo que reciben concentraciones elevadas de hormonas hipotalámicas.

Ahora se pueden comprender las conexiones *funcionales* entre el hipotálamo y la adenohipófisis en el contexto de las conexiones *anatómicas*. Las hormonas liberadoras hipotalámicas y las hormonas inhibidoras de la liberación son sintetizadas en los cuerpos celulares de las neuronas hipotalámicas y descienden por los axones de estas neuronas hasta la eminencia media del hipotálamo. Cuando estas neuronas son estimuladas, las hormonas se secretan al tejido hipotalámico circundante y se introducen en el plexo capilar cercano. La sangre procedente de estos capilares (ahora sangre venosa) desemboca en los vasos portales hipofisarios y es liberada directamente a la adenohipófisis. Ahí, las hormonas hipotalámicas actúan sobre las células del lóbulo anterior, donde estimulan o inhiben la liberación de hormonas adenohipofisarias. Las hormonas adenohipofisarias entran a continuación en la circulación sistémica, que las libera a los órganos diana.

La relación hipotálamo-adenohipófisis puede ilustrarse considerando el sistema de la TRH-TSH-hormona tiroidea. La **TRH** es sintetizada en las neuronas hipotalámicas y se secreta a la eminencia media del hipotálamo, donde se introduce en los capilares y luego en los vasos portales hipofisarios. Se libera en esta sangre portal al lóbulo anterior de la hipófisis, donde estimula la secreción de TSH. La **TSH** se introduce en la circulación sistémica y se libera a su órgano diana, la glándula tiroides, donde estimula la secreción de las **hormonas tiroideas.**

Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis

Las hormonas secretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis son seis: la TSH, la FSH, la LH, la ACTH, la hormona del crecimiento y la prolactina. Cada una de estas hormonas es secretada por un tipo celular diferente (excepto la FSH y la LH, que son secretadas por el mismo tipo celular). Los tipos celulares van seguidos del sufijo «trof», que significa nutritivo. Así, la TSH es secretada por las células **tirotrofas** (5%), la FSH y la LH, por las células **gonadotrofas** (15%), la ACTH, por las células **corticotrofas** (15%), la hormona del crecimiento, por las células **somatotrofas** (20%), y la prolactina, por las células **lactotrofas** (15%). Los porcentajes indican la representación de cada tipo celular en la hipófisis anterior.

Cada una de las hormonas de la adenohipófisis es un péptido o polipéptido. Como se ha indicado, la síntesis de hormonas peptídicas incluye las siguientes etapas: transcripción de ADN a ARNm en el núcleo; traducción de ARNm a una preprohormona en los ribosomas, y modificación postraduccional de la preprohormona en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi para producir la hormona final. La hormona se almacena en gránulos secretores unidos a la membrana para su posterior liberación. Cuando la adenohipófisis es estimulada por una hormona liberadora hipotalámica o por una hormona inhibidora de la liberación (p. ej., las células tirotrofas son estimuladas por la TRH para secretar TSH), hay exocitosis de los gránulos secretores; la hormona de la adenohipófisis (p. ej., TSH) se introduce en la sangre capilar y es liberada por la circulación sistémica al tejido diana (p. ej., glándula tiroides).

Las hormonas de la adenohipófisis están organizadas en «familias» según su homología estructural y funcional. La TSH, la FSH y la LH están relacionadas estructuralmente y constituyen una familia. La ACTH es parte de una segunda familia y la hormona del crecimiento y la prolactina constituyen una tercera familia.

La TSH, la FSH, la LH y la ACTH se comentan brevemente en este apartado y más adelante en este capítulo: la TSH, en el contexto de la glándula tiroides; la ACTH, en el contexto de la corteza suprarrenal; la FSH y la LH se comentan en el capítulo 10, en la fisiología reproductiva masculina y femenina. La hormona del crecimiento y la prolactina se comentan en este apartado.

FAMILIA DE LA TSH, LA FSH Y LA LH

La TSH, la FSH y la LH son **glucoproteínas** con restos de azúcares unidos covalentemente a residuos de asparagina en sus cadenas polipeptídicas. Cada una de estas hormonas consta de dos subunidades (α y β) que no están unidas por un enlace covalente; ninguna de las subunidades es biológicamente activa por sí sola. Las **subunidades a** de la TSH, la FSH y la LH son idénticas y se sintetizan a partir del mismo ARNm. Las **subunidades b** de cada hormona son diferentes y, por consiguiente, confieren especificidad biológica (aunque las subunidades β tienen un alto grado de homología entre las diferentes hormonas). Durante el proceso biosintético, el emparejamiento de las subunidades α y β comienza en el retículo endoplásmico y continúa en el aparato de Golgi. En los gránulos secretores, las moléculas emparejadas están replegadas en formas más estables antes de la secreción.

La hormona placentaria **gonadotropina coriónica humana (HCG)** se relaciona estructuralmente con la familia TSH-FSH-LH. Así, la HCG es una glucoproteína con la cadena α idéntica y su propia cadena β, que le confiere su especificidad biológica.

FAMILIA DE LA ACTH

La familia de la ACTH deriva de un único precursor: la **proopiomelanocortina (POMC).** La familia de la ACTH incluye la ACTH, la lipotropina γ y β, la β-endorfina y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). La ACTH es la única hormona de esta familia con acciones fisiológicas bien establecidas en los humanos. La MSH participa en la pigmentación en los vertebrados inferiores, aunque en los humanos es poco activa. La β-endorfina es un opiáceo endógeno.

La preprohormona relacionada con este grupo es la **preproopiomelanocortina,** que se transcribe a partir de un único gen. El péptido señal es cortado en el retículo endoplásmico, dando POMC, el precursor de la familia de la ACTH. Las endopeptidasas hidrolizan a continuación los enlaces peptídicos en la POMC y en los productos intermedios para producir los miembros de la familia de la ACTH (fig. 9-9). En los humanos la adenohipófisis produce principalmente ACTH, lipoproteína γ y β-endorfina.

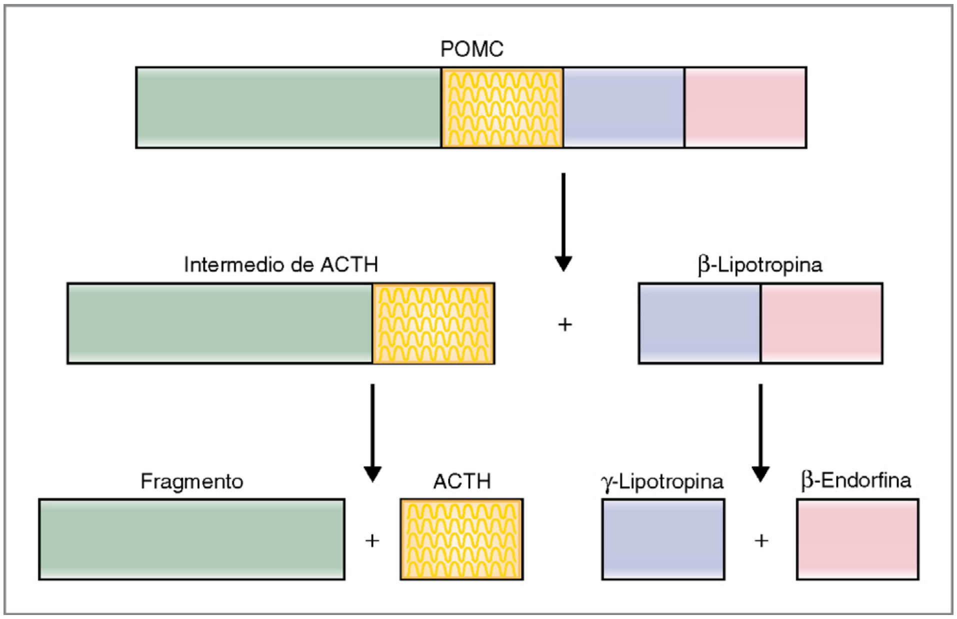


Figura 9-9 **Hormonas derivadas de la proopiomelanocortina (POMC).** El fragmento contiene γ-MSH; la ACTH contiene α-MSH; y la γ-lipotropina contiene β-MSH. ACTH, hormona adrenocorticotropa; MSH, hormona estimulante de los melanocitos.

Merece la pena señalar que en la POMC y en varios de sus productos se encuentra actividad MSH: el «fragmento», que es un sobrante de la hidrólisis del intermedio de ACTH, contiene MSH γ; la ACTH contiene MSH α, y la lipoproteína γ contiene MSH β. Estos fragmentos que contienen MSH pueden pigmentar la piel en humanos si sus concentraciones sanguíneas están elevadas. Por ejemplo, en la **enfermedad de Addison** (insuficiencia suprarrenal primaria) aumentan las concentraciones de POMC y ACTH por retroalimentación negativa. Dado que la POMC y la ACTH presentan actividad MSH, la pigmentación cutánea es un síntoma de este trastorno.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento se secreta durante toda la vida. Aisladamente, es la hormona más importante para el **crecimiento normal** hasta la estatura adulta. Considerando la amplia naturaleza de esta tarea (crecimiento), no es sorprendente que esta hormona tenga profundos efectos sobre el metabolismo de las proteínas, los carbohidratos y la grasa.

Química de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento se sintetiza en las células somatotrofas del lóbulo anterior de la hipófisis y recibe también la denominación de somatotropina u hormona somatotropa. La hormona del crecimiento humana contiene **191 aminoácidos** en un polipéptido de cadena recta con **2 puentes disulfuro internos.** El gen para la hormona del crecimiento es un miembro de una familia de genes para péptidos relacionados: prolactina y lactógeno placentario humano. La síntesis de la hormona del crecimiento es estimulada por la GHRH, su hormona liberadora hipotalámica.

La hormona del crecimiento humana es estructuralmente similar a la prolactina, que es sintetizada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, y al lactógeno placentario humano, que se sintetiza en la placenta. La prolactina, polipéptido de cadena recta con 198 aminoácidos con 3 puentes disulfuro, tiene una homología del 75% con la hormona del crecimiento. El lactógeno placentario humano, polipéptido de cadena recta de 191 aminoácidos con 2 puentes disulfuro, tiene una homología del 80%.

Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento se secreta con un patrón **pulsátil,** con picos de secreción que se dan aproximadamente cada 2 h. El mayor pico secretor tiene lugar en la primera después de quedarse dormido (durante los estadios del sueño III y IV). El patrón de picos, en términos de frecuencia y magnitud, se ve afectado por varios factores que alteran de modo general la secreción de la hormona del crecimiento (tabla 9-4).

Las tasas de secreción de la hormona del crecimiento varían durante el curso de la vida. La velocidad de secreción aumenta a un ritmo constante desde el nacimiento hasta la primera infancia. Durante la infancia, la secreción se mantiene relativamente estable. En la **pubertad** hay un enorme pico secretor inducido por el estrógeno en las chicas y por la testosterona en los chicos. Las elevadas concentraciones de hormona del crecimiento en la pubertad se asocian con una mayor frecuencia y magnitud de los pulsos secretores y son responsables del **estirón del crecimiento** de la pubertad. Después de la pubertad, la velocidad de secreción de la hormona del crecimiento se va reduciendo hasta alcanzar una concentración estable. Por último, en la senectud las velocidades y la pulsatilidad de secreción de la hormona del crecimiento se van reduciendo hasta alcanzar sus concentraciones más bajas.

Tabla 9-4 Factores que afectan a la secreción de la hormona del crecimiento

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Disminución de la concentración de glucosa	Aumento de la concentración de glucosa
Disminución de la concentración de ácidos grasos libres	Aumento de la concentración de ácidos grasos libres
Arginina	Obesidad
Ayuno o inanición	Senescencia
Hormonas de la pubertad (estrógenos, testosterona)	Somatostatina Somatomedinas
Ejercicio físico	Hormona del crecimiento
Estrés	Agonistas β-adrenérgicos
Estadios III y IV del sueño	Embarazo
Agonistas α-adrenérgicos	

Los principales factores que alteran la secreción de la hormona del crecimiento se resumen en la tabla 9-4. La **hipoglucemia** (disminución de la concentración de glucosa en sangre) y la **inanición** son potentes estímulos para la secreción de la hormona del crecimiento. Otros estímulos para la secreción son el ejercicio físico y diversas formas de estrés, como son el traumatismo, la fiebre y la anestesia. Las mayores velocidades de secreción de hormona de crecimiento tienen lugar durante la pubertad, y las menores, en la senectud.

En la figura 9-10 se ilustra la regulación de la secreción de la hormona del crecimiento, que muestra la relación entre el hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y los tejidos diana en relación con la hormona del crecimiento.

La secreción de la hormona del crecimiento por la hipófisis anterior está controlada por dos vías procedentes del hipotálamo: una estimuladora (GHRH) y la otra inhibidora (somatostatina, también conocida como factor de inhibición de la liberación de somatotropina [SRIF]).

- La **GHRH** actúa directamente sobre las células somatotrofas de la adenohipófisis para inducir la transcripción del gen de la hormona del crecimiento y, en consecuencia, estimular tanto la síntesis como la secreción de la hormona del crecimiento. Al iniciar su acción sobre las somatotrofas, la GHRH se une a un receptor de la membrana, que está acoplado por medio de una proteína G_s *tanto a* la adenilil ciclasa *como* a la fosfolipasa C. De este modo, la GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento al utilizar el AMPc y el IP_3/Ca^{2+} como segundos mensajeros.
- La **somatostatina (hormona inhibidora de la liberación de somatotropina, SRIF)** es secretada también por el hipotálamo y actúa sobre las células somatotrofas para inhibir la secreción de la hormona del crecimiento. Lo hace bloqueando la acción de la GHRH sobre las somatotrofas. La somatostatina se une a su propio receptor de la membrana, que se acopla a la adenilil ciclasa por la proteína G_i, inhibiendo la generación de AMPc y disminuyendo la secreción de la hormona del crecimiento.

La secreción de la hormona del crecimiento está regulada por retroalimentación negativa (v. fig. 9-10). En ella intervienen tres asas de retroalimentación, incluidas asas largas y cortas. (1) La GHRH inhibe su propia secreción del hipotálamo por medio de una retroalimentación de asa ultracorta. (2) Las somatomedinas (que son productos de degradación de la acción de la hormona del crecimiento sobre los tejidos diana) inhiben la secreción de la hormona del crecimiento por la adenohipófisis. (3) Tanto la hormona

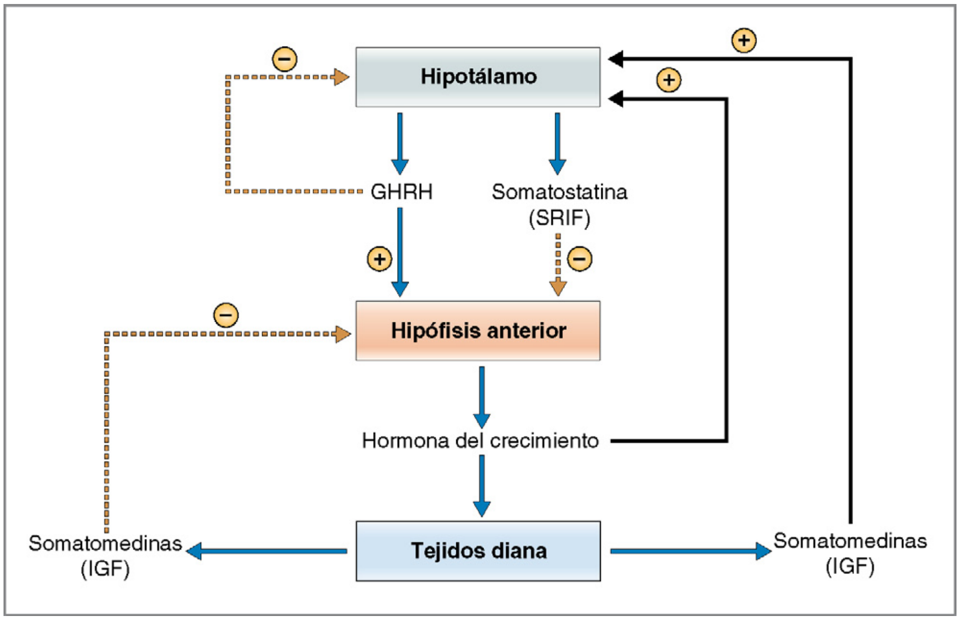


Figura 9-10 Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento. GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento insulinoide; SRIF, factor inhibidor de la liberación de somatotropina.

del crecimiento como las somatomedinas estimulan la secreción de somatostatina por el hipotálamo. El efecto global de esta tercera asa es *inhibidor* (es decir, retroalimentación negativa) porque la somatostatina inhibe la secreción de la hormona del crecimiento por la adenohipófisis.

Acciones de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento tiene múltiples acciones metabólicas sobre el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el hueso, así como acciones promotoras del crecimiento en la práctica totalidad de órganos. Entre ellas se incluyen: efectos sobre el crecimiento longitudinal, la síntesis de proteínas y el crecimiento de los órganos, el metabolismo de los carbohidratos y el metabolismo de los lípidos.

Algunas de las acciones de la hormona del crecimiento son consecuencia del efecto *directo* de la hormona sobre tejidos diana como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Otras acciones de la hormona del crecimiento están mediadas *indirectamente* por la producción de **somatomedinas** (o factores de crecimiento insulinoides [IGF]) en el hígado. La más importante de las somatomedinas es la somatomedina C o **IGF-1.** Las somatomedinas actúan sobre los tejidos diana por medio de los receptores de IGF, que son similares a los receptores de insulina y presentan **actividad tirosina cinasa** y autofosforilación. Los efectos promotores del crecimiento de esta hormona están mediados en gran parte por la producción de somatomedinas.

Las acciones de la hormona del crecimiento se describen como sigue:

- **Efecto diabetogénico.** La hormona del crecimiento provoca **resistencia a la insulina** y reduce la captación y la utilización de glucosa por los tejidos diana como el músculo y el tejido adiposo. Estos efectos se denominan «diabetogénicos» porque aumentan la glucemia, como sucede cuando se carece de insulina o los tejidos son resistentes a ella (p. ej., diabetes mellitus). La hormona del crecimiento aumenta también la lipólisis en el tejido adiposo. Como consecuencia de estos efectos metabólicos, dicha hormona hace aumentar las concentraciones de insulina en sangre.
- **Aumento en la síntesis de proteínas y crecimiento de los órganos.** En la práctica totalidad de los órganos, la hormona del crecimiento aumenta la captación de aminoácidos y estimula la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Estos efectos explican las acciones promotoras del crecimiento de la hormona: aumento de la masa corporal magra y del tamaño de los órganos. Ya se ha señalado que muchos de los efectos sobre el crecimiento de esta hormona están mediados por somatomedinas.
- **Aumento del crecimiento longitudinal.** El efecto más sorprendente de la hormona del crecimiento es su capacidad para aumentar el crecimiento lineal. Mediado por las somatomedinas, la hormona del crecimiento altera todos los aspectos del metabolismo del cartílago: estimulación de la síntesis de ADN, síntesis de ARN y de proteínas. En los huesos en crecimiento, las placas epifisarias se ensanchan y se deposita más hueso en las extremidades de los huesos largos. Hay también un aumento del metabolismo en las células formadoras de cartílago y en la proliferación de los condrocitos.

Fisiopatología de la hormona del crecimiento

La fisiopatología de la hormona del crecimiento incluye la deficiencia o el exceso de la hormona, con efectos predecibles sobre el crecimiento longitudinal, el crecimiento de los órganos y el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos.

La **deficiencia de hormona de crecimiento** en los niños da lugar a un crecimiento insuficiente, estatura corta, ligera obesidad y retraso puberal. Las causas de deficiencia de la hormona del crecimiento incluyen defectos en cada una de las etapas del eje hipotálamo-adenohipófisis-tejidos diana: disminución de la secreción de GHRH debido a disfunción hipotalámica; deficiencias primarias de la secreción de la hormona del crecimiento a partir de la adenohipófisis; no fabricar somatomedinas en el hígado, y deficiencia de receptores de la hormona del crecimiento o de somatomedinas en los tejidos diana (resistencia a la hormona del crecimiento). La deficiencia de la hormona del crecimiento en los niños se trata con sustitución con hormona del crecimiento humana.

El **exceso de hormona del crecimiento** causa **acromegalia** y la causa más frecuente es un adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento. Las consecuencias son distintas si el exceso se produce antes o después de la pubertad. El exceso de concentración de hormona del crecimiento antes de la pubertad causa **gigantismo** (aumento del crecimiento longitudinal) como consecuencia de la intensa estimulación hormonal en las placas epifisarias. Después de la pubertad, cuando el crecimiento longitudinal se ha completado y ya no se puede influir sobre él, el exceso de hormona del crecimiento estimula el aumento del crecimiento del hueso perióstico, del tamaño de los órganos, del tamaño de las manos y de los pies, y del tamaño de la lengua, además de rasgos faciales bastos, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Las afecciones con exceso de secreción de la hormona del crecimiento se tratan con **análogos de somatostatina** (p. ej., **octreótido**) que, al igual que la somatostatina endógena, inhiben la secreción de la hormona del crecimiento por la adenohipófisis.

PROLACTINA

La prolactina es la principal hormona responsable de la **producción de leche** y además interviene en el desarrollo de las mamas. En las mujeres que no están embarazadas ni en período de lactancia, así como en los hombres, las concentraciones de prolactina en sangre son bajas. Sin embargo, durante el embarazo y la lactancia dichas concentraciones aumentan, en concordancia con el papel de la hormona en el desarrollo de las mamas y en la lactogénesis (producción de leche).

Química de la prolactina

La prolactina es sintetizada por las células lactotrofas, que representan aproximadamente el 15% del tejido de la adenohipófisis. El número de lactotrofas aumenta durante el embarazo y la lactancia cuando aumenta la demanda de prolactina. Químicamente, la prolactina guarda relación con la hormona del crecimiento, con **198 aminoácidos** en un **polipéptido de cadena única** con 3 puentes disulfuro internos.

Los estímulos que aumentan o disminuyen la secreción de prolactina lo hacen por alteración de la transcripción del gen de la prolactina. Así, la TRH (estimulante de la producción de prolactina), aumenta la transcripción del gen de la prolactina, mientras que la dopamina (inhibidor de la secreción de prolactina) disminuye la transcripción del gen.

Regulación de la secreción de prolactina

La figura 9-11 ilustra el control hipotalámico de la secreción de prolactina. Hay dos vías reguladoras procedentes del hipotálamo, una inhibidora (por medio de la dopamina, que actúa disminuyendo las concentraciones de AMPc) y la otra estimuladora (por medio de la TRH).

En ausencia de embarazo o lactancia, la secreción de prolactina es **inhibida tónicamente por la dopamina** (factor inhibidor de prolactina, PIF) secretada por el hipotálamo. En otras palabras, el efecto inhibidor de la dopamina controla y anula el efecto estimulador de la TRH. A diferencia de otras hormonas liberadoras hipotalámicas o inhibidoras de la liberación hipotalámica, que son péptidos, la dopamina es una catecolamina.

En relación con esta acción inhibidora de la dopamina se suscitan dos preguntas: *¿Cuál es el origen de la dopamina hipotalámica? ¿De qué modo alcanza la dopamina el lóbulo hipofisario anterior?* Hay tres orígenes y tres rutas: (1) La fuente principal de la dopamina son las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo, que sintetizan y secretan dopamina en la eminencia media. Esta dopamina se introduce en los capilares que drenan en los vasos portales hipotalamico-hipofisarios y liberan la dopamina directamente y en elevada concentración en la adenohipófisis, donde inhibe la secreción de prolactina. (2) La dopamina también es secretada por las neuronas dopaminérgicas del lóbulo posterior de la hipófisis, alcanzado el lóbulo anterior mediante venas portales conectoras cortas. (3) Por último, las células no lactotrofas de la adenohipófisis secretan una pequeña cantidad de dopamina que se difunde una corta distancia hasta las lactotrofas e inhibe la secreción de prolactina por un mecanismo paracrino.

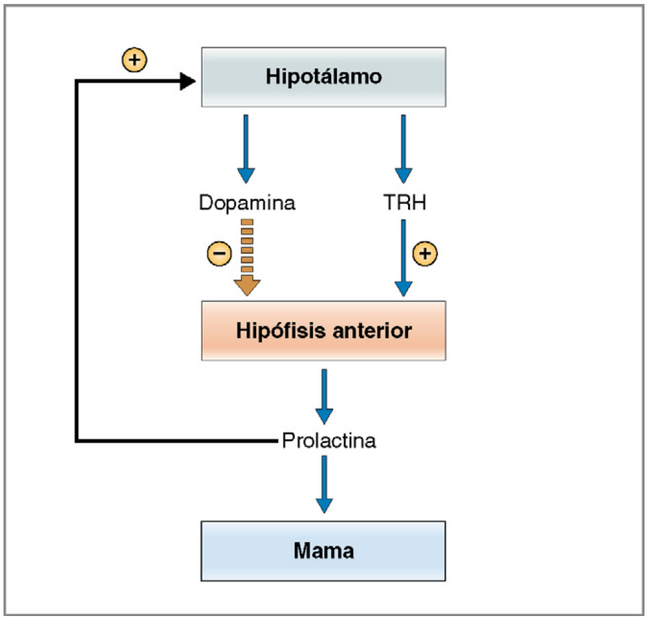


Figura 9-11 **Regulación de la secreción de prolactina.** TRH, hormona liberadora de tirotropina.

Los factores que alteran la secreción de prolactina se resumen en la tabla 9-5. La **prolactina** inhibe su propia secreción al aumentar la síntesis y secreción de dopamina del hipotálamo (v. fig. 9-11). Esta acción de la prolactina constituye una retroalimentación negativa porque la *estimulación* de la secreción de dopamina produce *inhibición* de la secreción de prolactina. El **embarazo** y la **lactancia** (succión) son los estímulos más importantes para la secreción de prolactina. Por ejemplo, durante la lactancia, las concentraciones séricas de prolactina pueden aumentar en más de 10 veces las concentraciones basales. Durante la succión, las fibras aferentes del pezón transportan información al hipotálamo e inhiben la secreción de dopamina; al liberar el efecto inhibidor de la dopamina, aumenta la secreción de prolactina. Los efectos de la dopamina, de los agonistas de la dopamina y de los antagonistas de la dopamina sobre la secreción de prolactina son predecibles a tenor de la regulación por retroalimentación (v. fig. 9-11). Así, la propia dopamina y los agonistas de la dopamina como la **bromocriptina** inhiben la secreción de prolactina, mientras que los antagonistas de la dopamina estimulan la secreción de prolactina «inhibiendo la inhibición» por la dopamina.

Acciones de la prolactina

La prolactina, en un papel de apoyo con el estrógeno y la progesterona, estimula el desarrollo de las mamas,

Tabla 9-5 Factores que afectan a la secreción de prolactina

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Embarazo (estrógeno)	Dopamina
Amamantar	Bromocriptina (agonista de dopamina)
Sueño	Somatostatina
Estrés	Prolactina (retroalimentación negativa)
TRH	
Antagonistas de la dopamina	

promueve la secreción de leche durante la lactancia y suprime la ovulación.

- **Desarrollo mamario.** Durante la pubertad, la prolactina (junto con el estrógeno y la progesterona), estimula la proliferación y la ramificación de los conductos mamarios. Durante el embarazo, la prolactina (de nuevo con estrógeno y progesterona) estimula el crecimiento y el desarrollo de los alvéolos mamarios, que producen leche una vez tiene lugar el parto.
- **Lactogénesis (producción de leche).** La principal acción de la prolactina es estimular la producción y secreción de leche en respuesta a la succión. Es interesante señalar que *no* tiene que existir un embarazo para que la lactancia sea posible; si el pezón se estimula lo suficiente, se secreta prolactina y se produce leche. La prolactina estimula la producción de leche al inducir la síntesis de los componentes de la leche, como la **lactosa** (el carbohidrato de la leche), la **caseína** (la proteína de la leche) y los **lípidos.** El mecanismo de acción de la prolactina sobre la mama comporta la unión de la prolactina a un receptor de la membrana celular y, por medio de un segundo mensajero desconocido, la inducción de la transcripción de los genes para las enzimas en las vías biosintéticas de la lactosa, la caseína y los lípidos.

  Aunque durante el embarazo las concentraciones de prolactina son muy elevadas, no se produce leche porque las elevadas concentraciones de estrógeno y progesterona regulan por disminución los receptores de prolactina en la mama bloqueando la acción de la prolactina. En el parto, las concentraciones de estrógeno y de progesterona descienden espectacularmente y cesan sus acciones inhibidoras. A continuación, la prolactina puede estimular la lactogénesis y puede iniciarse la lactancia.
- **Inhibición de la ovulación.** En las mujeres, la prolactina inhibe la ovulación al inhibir la síntesis y liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (v. cap. 10). La inhibición de la secreción de GnRH y, secundariamente, la inhibición de la ovulación, dan cuenta de la disminución de la fertilidad durante la lactancia. En los hombres con altas concentraciones de prolactina (p. ej., debido a un prolactinoma), hay un efecto inhibidor paralelo sobre la secreción de GnRH y la espermatogénesis, lo que da lugar a infertilidad.

Fisiopatología de la prolactina

La fisiopatología de la prolactina puede comportar la deficiencia de prolactina, que es causa de incapacidad para lactar, y un exceso de prolactina, que causa galactorrea (producción excesiva de leche).

- **Deficiencia de prolactina.** Puede estar causada por la destrucción de la totalidad de la adenohipófisis o por la destrucción selectiva de las células lactotrofas. Predeciblemente, la deficiencia de prolactina provoca la ausencia de la lactancia.
- **Exceso de prolactina.** Puede estar causado por la destrucción del hipotálamo, por la interrupción del tracto hipotalámico-hipofisario o por prolactinomas (tumores secretores de prolactina). En los casos de destrucción hipotalámica o de interrupción del tracto hipotalamico-hipofisario, aumenta la secreción de prolactina por la *pérdida de la inhibición tónica por la dopamina*. Los síntomas principales del exceso de secreción de prolactina son la **galactorrea** y la **infertilidad** (causada por la inhibición de la secreción de GnRH por las elevadas concentraciones de prolactina). Ya sea consecuencia de insuficiencia hipotalámica o de prolactinoma, el exceso de prolactina puede tratarse administrando **bromocriptina,** un agonista de la dopamina que, al igual que ésta, inhibe la secreción de prolactina por la adenohipófisis.

Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis

El lóbulo posterior de la hipófisis secreta hormona antidiurética (ADH) y oxitocina. Tanto la ADH como la oxitocina son neuropéptidos, sintetizados en los cuerpos celulares de las neuronas hipotalámicas y secretadas en los terminales nerviosos en la hipófisis posterior.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE HORMONA ANTIDIURÉTICA Y DE OXITOCINA

Síntesis y procesamiento

La ADH y la oxitocina son **nonapéptidos** homólogos (contienen 9 aminoácidos) (figs. 9-12 y 9-13) que se sintetizan en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Las neuronas de la **ADH** tienen los cuerpos celulares principalmente en el **núcleo supraóptico** del hipotálamo. Las neuronas de la **oxitocina** tienen los cuerpos celulares principalmente en el **núcleo paraventricular.** Aunque dedicados principalmente a la producción de ADH o de oxitocina, cada uno de los núcleos produce también la «otra» hormona. Unos genes similares localizados en estrecha proximidad en el cromosoma dirigen la síntesis de las preprohormonas para la ADH y la oxitocina. El péptido precursor de la ADH es la **prepropresofisina,** que comprende un péptido señal, ADH, neurofisina II y una glucoproteína. El precursor para la oxitocina es la **prepro-oxifisina,** que comprende un péptido señal, oxitocina y neurofisina I. En el aparato de Golgi, los péptidos señal se eliminan de las *prepro*hormonas para formar las *pro*hormonas, *pro*presofisina y *pro*-oxifisina, y se empaquetan las prohormonas en vesículas secretoras. Éstas, que contienen las prohormonas, viajan luego a lo largo del axón de la neurona (a través del tracto hipotalámico-hipofisario) hasta la neurohipófisis. Camino a la neurohipófisis, las neurofisinas son escindidas de sus respectivas prohormonas en el interior de las vesículas secretoras.

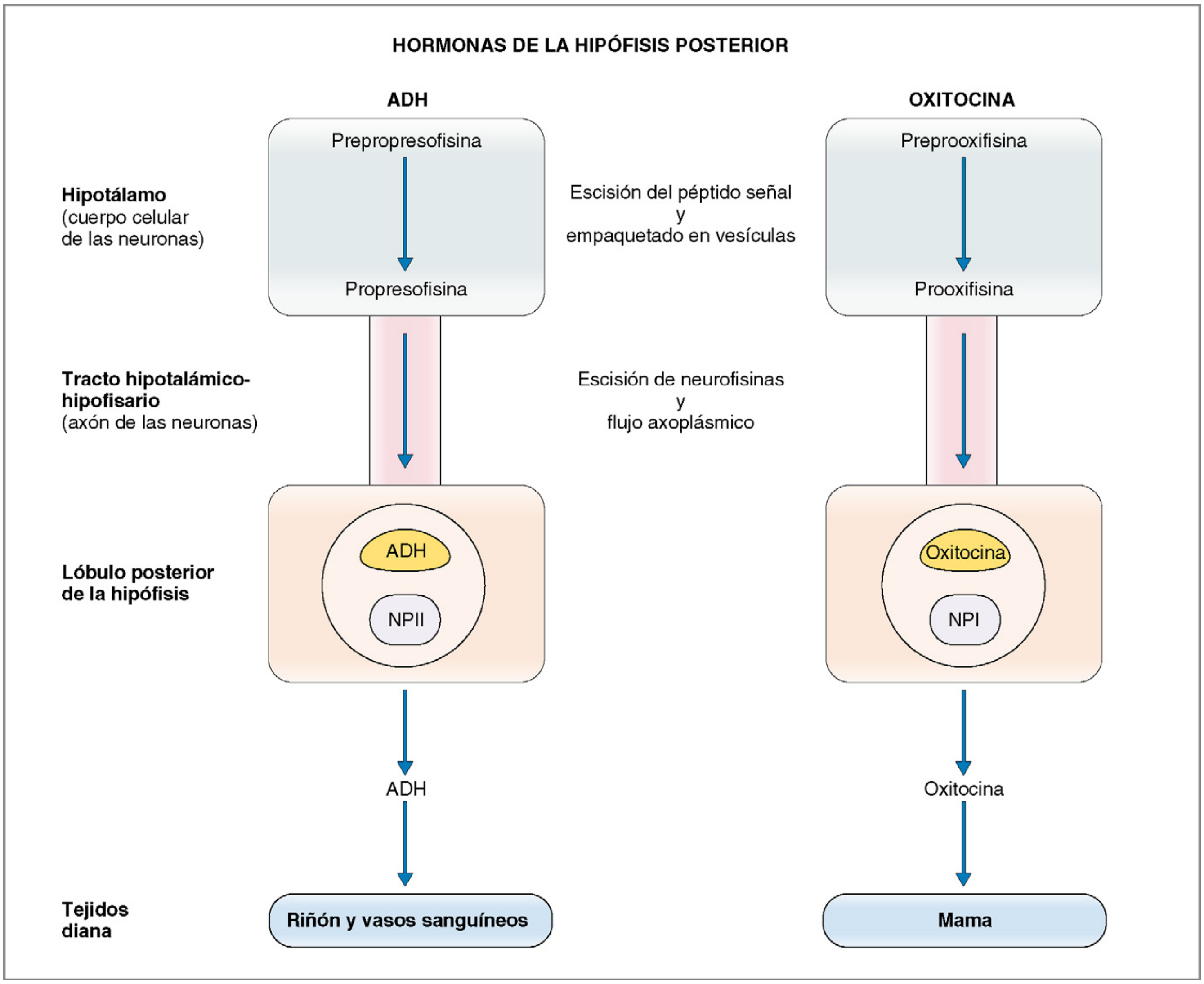

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR
ADH
OXITOCINA
Hipotálamo
(cuerpo celular de las neuronas)
Prepropresofisina
Propresofisina
Escisión del péptido señal y empaquetado en vesículas
Preprooxifisina
Prooxifisina
Tracto hipotalámico-hipofisario
(axón de las neuronas)
Escisión de neurofisinas y flujo axoplásmico
Lóbulo posterior de la hipófisis
ADH
NPII
Oxitocina
NPI
ADH
Oxitocina
Tejidos diana
Riñón y vasos sanguíneos
Mama

Figura 9-12 **Síntesis, procesamiento y secreción de la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina.** NPI, neurofisina I; NPII, neurofisina II.

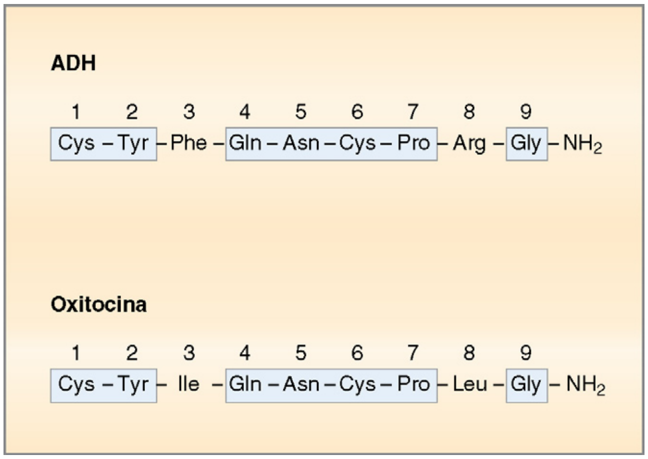

ADH
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Cys – Tyr – Phe – Gln – Asn – Cys – Pro – Arg – Gly – NH2
Oxitocina
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Cys – Tyr – Ile – Gln – Asn – Cys – Pro – Leu – Gly – NH2

Figura 9-13 **Estructuras de la hormona antidiurética (ADH) y de la oxitocina.** En los *cuadros sombreados* se muestran secuencias de aminoácidos homólogas.

Secreción

Las vesículas secretoras que llegan a las neurohipófisis contienen o bien ADH, neurofisina II y glucoproteína, *o bien* oxitocina y neurofisina I. La secreción se inicia cuando se transmite un potencial de acción desde el cuerpo celular del hipotálamo, por el axón hasta el terminal nervioso en la neurohipófisis. Cuando el potencial de acción despolariza el terminal nervioso, entra Ca^{2+} en el terminal, provocando la exocitosis de los gránulos secretores que contienen ADH u oxitocina y sus neurofisinas. Las hormonas secretadas se introducen por los capilares fenestrados vecinos y son transportadas hasta la circulación sistémica, que libera las hormonas en los correspondientes tejidos diana.

HORMONA ANTIDIURÉTICA

La ADH (o vasopresina) es la principal hormona que participa en la regulación de la osmolaridad de los líquidos

Tabla 9-6 Factores que afectan a la secreción de hormona antidiurética

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Aumento de la osmolaridad sérica Disminución del volumen del LEC Angiotensina II Dolor Náuseas Hipoglucemia Nicotina Opiáceos Antineoplásicos	Disminución de la osmolaridad sérica Etanol Agonistas α-adrenérgicos Péptido natriurético auricular (PNA)

corporales. La neurohipófisis secreta ADH en respuesta al aumento en la osmolaridad sérica. A continuación, la ADH actúa sobre las células principales del túbulo distal distal y del túbulo colector para aumentar la reabsorción de agua, disminuyendo de este modo la osmolaridad del líquido corporal hacia la normalidad. En el capítulo 6 se comentan la osmorregulación y las acciones de la ADH sobre el riñón.

Regulación de la secreción de la hormona antidiurética

En la tabla 9-6 se resumen los factores que estimulan o inhiben la secreción de ADH por la neurohipófisis.

El estímulo fisiológico más importante para aumentar la secreción de ADH es el **aumento de la osmolaridad del plasma** (fig. 9-14). Por ejemplo, cuando una persona no ingiere agua, aumenta la osmolaridad sérica. Los osmorreceptores del hipotálamo anterior detectan dicho aumento. En los cuerpos celulares de las neuronas de ADH cercanas se inician los potenciales de acción y se propagan por los axones, lo que causa la secreción de ADH desde los terminales nerviosos de la neurohipófisis. Por el contrario, la disminución de la osmolaridad sérica da la señal a los osmorreceptores hipotalámicos para que inhiban la secreción de ADH.

La **hipovolemia o contracción de volumen** (p. ej., debido a hemorragia) es también un potente estímulo para la secreción de ADH. La disminución del volumen del líquido extracelular (LEC) del 10% o superior origina la disminución de la presión sanguínea arterial, que es detectada por los barorreceptores de la aurícula izquierda, la arteria carótida y el arco aórtico. Esta información se transmite por el nervio vago hasta el hipotálamo, que dirige un aumento en la secreción de ADH. A continuación, la ADH estimula la reabsorción de agua en los túbulos colectores, intentando restablecer el volumen del LEC. Es importante señalar que la hipovolemia estimula la secreción de ADH, aun cuando la osmolaridad del plasma sea menor de lo normal (v. fig. 9-14). Por el contrario, la hipervolemia (expansión de volumen) inhibe la secreción de ADH, aun cuando la osmolaridad del plasma sea mayor de lo normal.

El dolor, las náuseas, la hipoglucemia y diversos medicamentos (p. ej., la nicotina, los opiáceos y los antineoplásicos) estimulan la secreción de ADH. El etanol, los agonistas α-adrenérgicos y el péptido natriurético auricular inhiben la secreción de ADH.

Acciones de la hormona antidiurética

La ADH (vasopresina) tiene dos acciones: una sobre el riñón y la otra sobre el músculo liso vascular, que están mediadas por diferentes receptores, diferentes mecanismos intracelulares y diferentes segundos mensajeros.

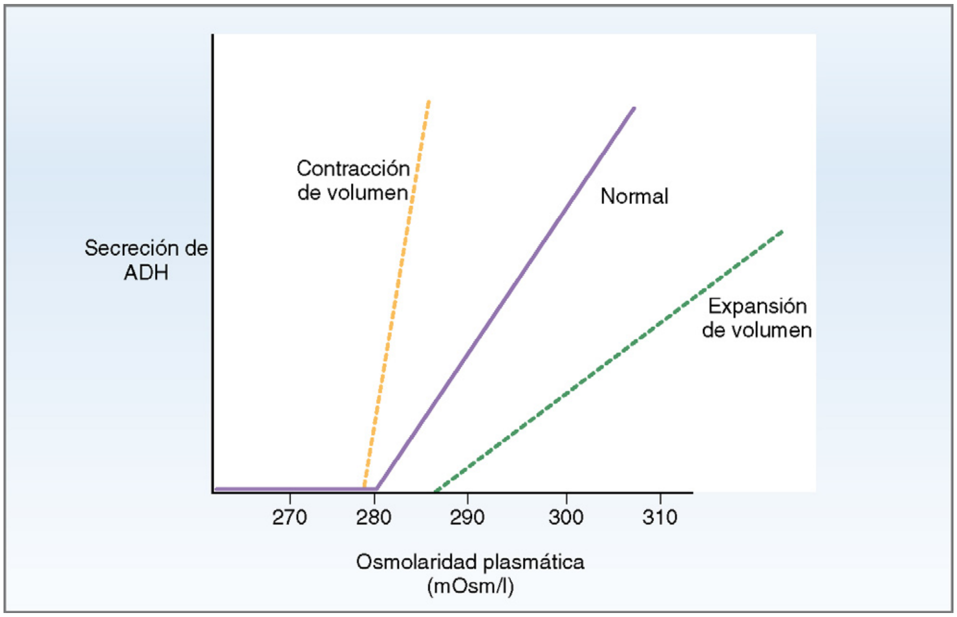


Figura 9-14 **Control de la secreción de la hormona antidiurética (ADH) por osmolaridad y volumen del líquido extracelular.**

- **Aumento en la permeabilidad al agua.** La principal acción de la ADH es aumentar la permeabilidad al agua de las células principales del túbulo distal tardío y del conducto colector. El receptor de la ADH en las células principales es un **receptor V_2,** que se acopla a la adenilil ciclasa por medio de una proteína G_s. El segundo mensajero es el **AMPc** que, por medio de etapas de fosforilación, dirige la inserción de canales de agua **(acuaporina 2, AQP2)** en las membranas celulares. La mayor permeabilidad al agua de las células principales permite que el agua sea reabsorbida por los túbulos colectores y fabrica una orina concentrada o hiperosmótica (v. cap. 6).
- **Contracción del músculo liso vascular.** La segunda acción de la ADH es producir la contracción del músculo liso vascular (como se deduce de su otra denominación, vasopresina). El receptor de la ADH sobre el músculo liso vascular es un **receptor V_1,** que se acopla a la fosfolipasa C por medio de una proteína G_q. El segundo mensajero para esta acción es **IP_3/Ca^{2+},** que produce la contracción del músculo liso vascular, la constricción de las arteriolas y el aumento de la resistencia periférica total.

Fisiopatología de la hormona antidiurética

La fisiopatología de la ADH se comenta en detalle en el capítulo 6 y se resume en este apartado.

La **diabetes insípida *central*** está causada por la insuficiencia de la neurohipófisis para secretar ADH. En este trastorno, las concentraciones en sangre de ADH son bajas, los túbulos colectores son impermeables al agua y no puede concentrarse la orina. Así, las personas con diabetes insípida central producen grandes volúmenes de orina diluida y los líquidos corporales se concentran (p. ej., aumento de la osmolaridad sérica y la concentración sérica de Na^+). La diabetes insípida central se trata con un análogo de la ADH, la **dDAVP.**

En la **diabetes insípida *nefrogénica,*** la neurohipófisis es normal, pero las células principales del túbulo colector no son sensibles a la ADH por un defecto en el receptor V_2, la proteína G_s o la adenilil ciclasa. Como en la diabetes insípida central, no se reabsorbe agua en los túbulos colectores y no puede concentrarse la orina, lo que da lugar a la excreción de grandes volúmenes de orina diluida. Como consecuencia, los líquidos corporales se vuelven concentrados y aumenta la osmolaridad sérica. Sin embargo, a diferencia de la diabetes insípida central, en la diabetes insípida nefrogénica las concentraciones de ADH están elevadas por estimulación de la secreción por la mayor osmolaridad sérica. La diabetes insípida nefrogénica se trata con **diuréticos tiazídicos.** La eficacia de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica se explica como sigue: (1) Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal inicial. Al prevenir la dilución de la orina en dicha localización, la orina final excretada es menos diluida (menos de lo que sería sin tratamiento). (2) Los diuréticos tiazídicos disminuyen la filtración glomerular; dado que se filtra menos agua, también se excreta menos agua. (3) Al aumentar la excreción de Na^+, los diuréticos tiazídicos pueden causar una contracción de volumen del LEC secundaria. Como respuesta a la contracción de volumen, aumenta la reabsorción proximal de solutos y de agua; dado que se reabsorbe más agua, también se excreta menos agua.

En el **síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)** se secreta un exceso de ADH a partir de una localización autónoma (p. ej., carcinoma pulmonar de células pequeñas; cuadro 9-1). Concentraciones elevadas de ADH provocan un exceso de reabsorción de agua por los túbulos colectores, con lo que se diluyen los líquidos corporales (p. ej., disminuye la osmolaridad del plasma y la concentración de Na^+). La orina está *inadecuadamente concentrada* (es decir, demasiado concentrada para la osmolaridad sérica). El SIADH se trata con un antagonista de la ADH como la **demeclociclina** o mediante **restricción de agua.**

OXITOCINA

La oxitocina produce la «subida» de leche o eyección de leche de la mama lactante al estimular la contracción de las células mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos.

Regulación de la secreción de oxitocina

Diversos factores estimulan la secreción de oxitocina por la neurohipófisis: la succión, la visión, el sonido o el olor del niño, y la dilatación del cuello uterino (tabla 9-7).

El principal estímulo para la secreción de oxitocina es la **succión** del pezón de la mama. Los receptores sensitivos en el pezón transmiten impulsos a la médula espinal por las neuronas aferentes. Esta información asciende a continuación por el tracto espinotalámico hasta el tronco cerebral y, por último, hasta los núcleos paraventriculares del hipotálamo. A los pocos segundos de comenzar la succión, los terminales nerviosos en la neurohipófisis secretan oxitocina. Si continúa la succión, se sintetiza nueva oxitocina en los cuerpos celulares hipotalámicos, ésta viaja por los axones y repone la oxitocina que se secretó.

No se requiere la succión para la secreción de oxitocina; las **respuestas condicionadas** a la visión, el sonido o el olor del niño también provocan la eyección de leche. También se secreta oxitocina en respuesta a la dilatación del cuello uterino durante el parto y durante el orgasmo.

Acciones de la oxitocina

- **Eyección de leche.** La prolactina estimula la lactogénesis. La leche se almacena en los alvéolos mamarios y en los pequeños conductos galactóforos. La principal acción de la oxitocina es producir la eyección de la leche. Cuando se secreta oxitocina en respuesta a la succión o a respuestas condicionadas, produce la contracción de las células mioepiteliales que revisten estos pequeños conductos, lo que fuerza a la leche a salir a los grandes

CUADRO 9-1 Fisiología clínica: síndrome de ADH inapropiada

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Hombre de 56 años con carcinoma de células en avena del pulmón que ingresa en el hospital después de padecer un ataque epiléptico de gran mal. Las pruebas de laboratorio aportan la siguiente información:

Suero	Orina
[Na+],110 mEq/l	Osmolaridad, 650 mOsm/l
Osmolaridad, 225 mOsm/l	

El tumor del pulmón del paciente es diagnosticado como inoperable. Se le trata con una infusión i.v. de NaCl hipertónico, se le estabiliza y se le da de alta. Se le administra demeclociclina (antagonista de la ADH) y se le indica que restrinja de modo importante la ingesta de agua.

EXPLICACIÓN DEL CASO. A su llegada al hospital, el paciente tiene valores muy bajos de natremia y de osmolaridad sérica (natremia normal, 140 mEq/l; osmolaridad sérica normal, 290 mOsm/l). De forma simultánea, la orina es hiperosmótica, con una osmolaridad determinada de 650 mOsm/l. En otras palabras, la orina está *inapropiadamente* concentrada, dada la muy baja osmolaridad sérica.

Independientemente de la neurohipófisis, el carcinoma de células en avena sintetizaba y secretaba ADH que causaba unos valores urinarios y séricos anormales. La ADH suele ser secretada por el lóbulo posterior de la hipófisis, que se halla bajo regulación por retroalimentación negativa por la osmolaridad sérica. Cuando disminuye la osmolaridad sérica por debajo de lo normal, se inhibe la secreción de ADH por la hipófisis posterior. Sin embargo, la secreción de ADH por el tumor no se halla bajo dicha regulación por retroalimentación negativa, y continúa incólume la secreción de ADH (con independencia de lo baja que sea la osmolaridad sérica) y causa SADHI.

Los valores séricos y urinarios del paciente se explican del siguiente modo: El tumor secreta grandes cantidades de ADH (inapropiadamente). Esta ADH circula hasta el riñón y actúa sobre las células principales del túbulo distal tardío y del conducto colector para aumentar la reabsorción de agua. El agua absorbida es añadida a la cantidad de agua total del organismo, con lo que diluye los solutos. Así, la natremia y la osmolaridad sérica se diluyen por el exceso de agua reabsorbida por el riñón. Aunque esta dilución de la osmolaridad sérica desconecta la secreción de ADH por la hipófisis posterior, no desconecta la secreción de ADH por las células tumorales.

El ataque epiléptico de gran mal del paciente fue causado por el aumento de volumen de las células cerebrales. El exceso de agua reabsorbida por el riñón se distribuyó por toda el agua corporal total, incluido el LIC. A medida que el agua fluía al interior de las células, su volumen aumentaba. En las células cerebrales, esta hinchazón resultó catastrófica porque el cerebro se encuentra encerrado en una cavidad fija, el cráneo.

TRATAMIENTO. Se trata rápidamente al paciente con una infusión de NaCl hipertónica para elevar la osmolaridad del LEC. Cuando la osmolaridad extracelular supera la osmolaridad intracelular, el agua sale de las células (por gradiente osmótico) y disminuye el volumen del LIC. En cuanto a las células cerebrales, la reducción del volumen celular disminuye la probabilidad de otro ataque.

El tumor pulmonar del paciente es inoperable y continuará secretando grandes cantidades de ADH. El tratamiento incluye restricción hídrica y administración de demeclociclina, antagonista de la ADH que bloquea el efecto de la ADH sobre la reabsorción de agua en las células principales.

conductos. A continuación la leche se recoge en las cisternas y luego fluye al exterior a través del pezón.

- **Contracción uterina.** A muy bajas concentraciones, la oxitocina provoca también unas poderosas contracciones rítmicas del músculo liso uterino. Aunque es tentador especular con que la oxitocina es la hormona fundamental que interviene en el parto, no está claro cuál es su función fisiológica, ya sea en el inicio o en el curso normal del parto. Sin embargo, esta acción de la oxitocina constituye la base para su empleo en la **inducción de parto** y en la **reducción de la hemorragia posparto.**

Tabla 9-7 Factores que afectan a la secreción de oxitocina

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Succión de la mama	Opioides (endorfinas)
Visión, sonido u olor del niño	
Dilatación del cuello uterino	
Orgasmo	

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son sintetizadas y secretadas por las células epiteliales de la glándula tiroides. Tienen efectos sobre la práctica totalidad de los sistemas y órganos del organismo, incluidos los que intervienen en el crecimiento y desarrollo normales. La glándula tiroides fue el primero de los órganos endocrinos en ser descrito por un trastorno por deficiencia. En 1850 se observó que los pacientes sin glándula tiroides presentaban una forma de retraso mental y del desarrollo denominado **cretinismo.** En 1891 estos pacientes fueron tratados por medio de la administración de extractos tiroideos crudos (es decir, tratamiento de reposición hormonal). Los trastornos por deficiencia y por exceso tiroideo se encuentran entre los más comunes de las endocrinopatías (trastornos de las glándulas endocrinas), que afectan al 4-5% de la población de Estados

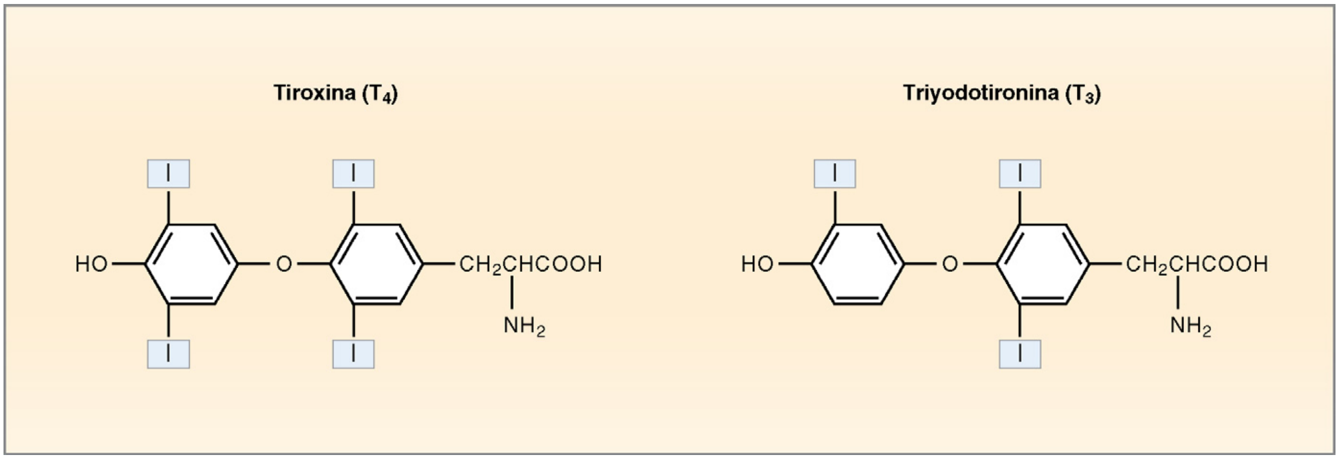


Figura 9-15 **Estructuras de las hormonas tiroideas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3).**

Unidos y a un porcentaje aún mayor en regiones del mundo donde hay deficiencia de yodo.

SÍNTESIS Y TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las dos hormonas tiroideas activas son la triyodotironina (T_3) y la tetrayodotironina, o tiroxina (T_4). Las estructuras de T_3 y T_4 difieren solamente por un solo átomo de yodo, como se muestra en la figura 9-15. Aunque T_3 es más activa que T_4, casi toda la producción hormonal de la glándula tiroides es T_4. Este «problema» de secretar la forma menos activa se resuelve por los tejidos diana, que convierten T_4 a T_3. Un tercer componente, T_3 inversa (no se muestra en la fig. 9-15), no tiene actividad biológica.

Síntesis de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son sintetizadas por las **células epiteliales foliculares** de la glándula tiroides. Estas células se disponen en folículos circulares de 200 a 300 μm de diámetro, como se muestra en la figura 9-16. Las células tienen una membrana basal que mira a la sangre y una membrana apical que mira a la luz folicular. El material en la luz de los folículos es **coloide,** que está compuesto de hormonas tiroideas recientemente sintetizadas unidas a la **tiroglobulina.** Cuando la glándula tiroides es estimulada, esta hormona tiroidea coloidal es absorbida al interior de las células foliculares por endocitosis.

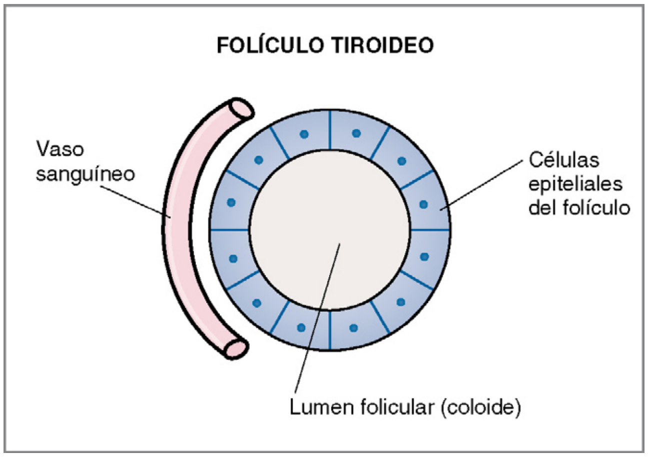


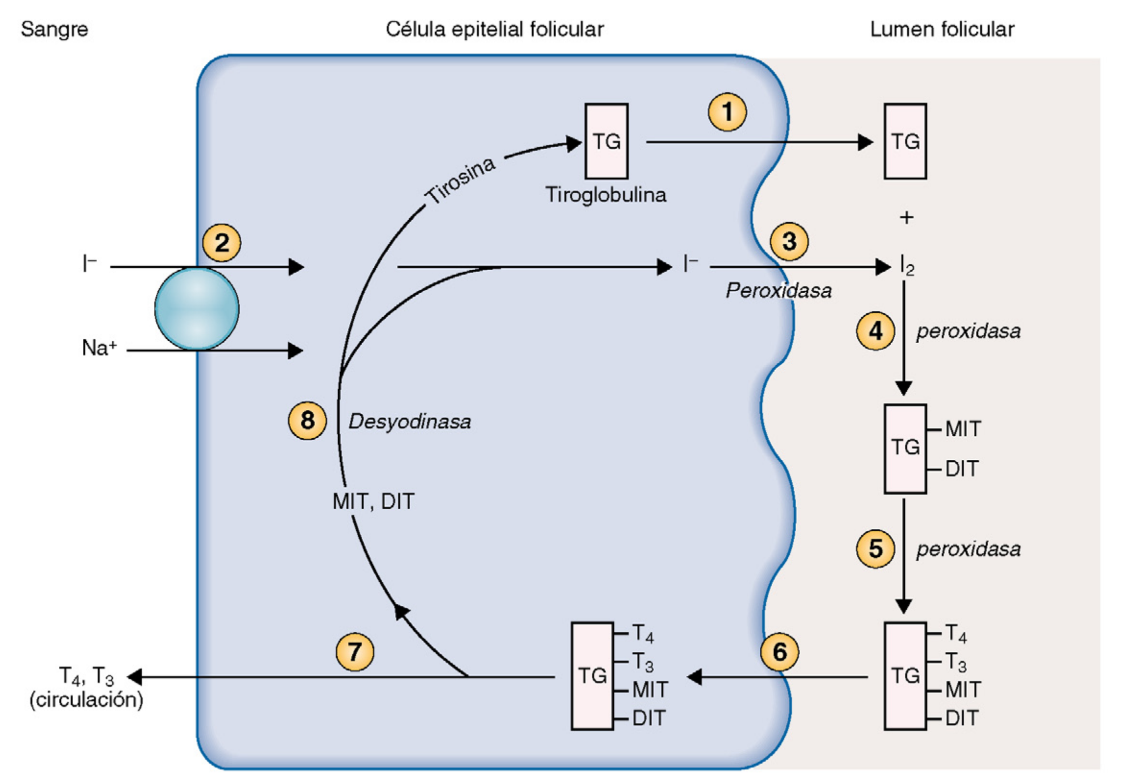
Figura 9-16 **Representación esquemática de un folículo tiroideo.** El coloide está presente en el lumen folicular.

La síntesis de las hormonas tiroideas es más compleja que la de la la mayoría de las hormonas. Hay tres características poco frecuentes en este proceso de síntesis: (1) Las hormonas tiroideas contienen grandes cantidades de yodo, que debe ingerirse adecuadamente con la dieta. (2) La síntesis de hormonas tiroideas es parcialmente intracelular y parcialmente extracelular; las hormonas completas se almacenan extracelularmente en el lumen folicular hasta que la glándula tiroides es estimulada para secretar. (3) Como se ha observado, aunque la T_4 es el principal producto secretor de la glándula tiroides, no es la forma más activa de la hormona.

En la figura 9-17 se ilustran las etapas en la biosíntesis de la hormona tiroidea en las células epiteliales foliculares. Las cifras en círculos de la figura se refieren a las siguientes etapas:

1. **Tiroglobulina (TG),** una glucoproteína que contiene grandes cantidades de **tirosina,** se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso y en el aparato de Golgi de las células foliculares tiroideas. A continuación, la tiroglobulina es incorporada a las vesículas secretoras y es expulsada al lumen folicular a través de la membrana apical. Más tarde, los residuos de tirosina de la tiroglobulina serán yodados para formar los precursores de las hormonas tiroideas.

2. **Cotransporte de Na^+-I^- o «I-trap».** El I^- se transporta activamente desde la sangre al interior de las células epiteliales foliculares en contra de gradientes tanto químicos como eléctricos. La actividad de esta bomba está regulada por las concentraciones de I^- en el organismo. Por ejemplo, las concentraciones bajas de I^- estimulan la bomba. Cuando hay una deficiencia de I^- en la dieta,


Sangre
Célula epitelial folicular
Lumen folicular
TG
Tiroglobulina
Tirosina
①
TG
+
②
I^-
Na^+
I^-
③
I_2
Peroxidasa
④
peroxidasa
⑧
Desyodinasa
TG
MIT
DIT
MIT, DIT
⑤
peroxidasa
⑦
⑥
T_4, T_3
(circulación)
TG
T_4
T_3
MIT
DIT
TG
T_4
T_3
MIT
DIT

Fenómeno	Sitio	Enzima	Inhibidor
① Síntesis de TG; extrusión al lumen folicular	RE rugoso, aparato de Golgi		
② Cotransporte de Na^+ - I^-	Membrana basal		Perclorato, tiocianato
③ Oxidación de $I^- \rightarrow I_2$	Membrana apical (luminal)	Peroxidasa	PTU
④ Organificación de I_2 en MIT y DIT	Membrana apical	Peroxidasa	PTU
⑤ Reacción de acoplamiento de MIT y DIT en T_3 y T_4	Membrana apical	Peroxidasa	PTU
⑥ Endocitosis de TG	Membrana apical		
⑦ Hidrólisis de T_4 y T_3; T_4 y T_3 entran en la circulación	Lisosomas	Proteasas	
⑧ Desyodación de MIT y DIT residuales Reciclado de I^- y tirosina	Intracelular	Desyodinasa	

Figura 9-17 Etapas de la síntesis de las hormonas tiroideas en las células foliculares del tiroides. Véase también el texto para la explicación de los números en círculos. DIT, diyodotirosina; RE, retículo endoplásmico; MIT, monoyodotirosina; PTU, propiltiouracilo; TG, tiroglobulina; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina.

el cotransporte de Na^+-I^- aumenta su actividad, intentando compensar la deficiencia. Sin embargo, si la deficiencia alimentaria es acusada, incluso el cotransporte de Na^+-I^- no puede realizar dicha compensación, con lo que disminuye la síntesis de hormonas tiroideas.

Hay varios inhibidores competitivos del cotransporte de Na^+-I^-, como los aniones **tiocianato** y **perclorato,** que bloquean la captación de I^- en el interior de las células foliculares e interfieren en la síntesis de las hormonas tiroideas.

3. **Oxidación de I^- a I_2.** Una vez que el I^- es bombeado al interior de la célula, atraviesa la célula hasta la membrana apical, donde es oxidado a I_2 por la enzima **tiroidoperoxidasa.** La tiroidoperoxidasa cataliza esta etapa de oxidación *y* las dos siguientes (es decir, organificación de I_2 en tiroglobulina y las reacciones de acoplamiento).

   La tiroidoperoxidasa es inhibida por el **propiltiouracilo (PTU),** que bloquea la síntesis de las hormonas tiroideas al bloquear *todas* las etapas catalizadas por la peroxidasa tiroidea. De este modo, la administración de PTU constituye un tratamiento eficaz para el hipertiroidismo.
4. **Organificación de I_2.** En la membrana apical, inmediatamente por dentro de la luz del folículo, el I_2 se combina con las porciones de tirosina de la tiroglobulina, catalizada por la peroxidasa tiroidea, para formar **monoyodotirosina (MIT)** y **diyodotirosina (DIT).** La *MIT y la DIT siguen unidas a la tiroglobulina* en la luz folicular hasta que la glándula tiroides es estimulada para secretar sus hormonas. Las concentraciones elevadas de I^- inhiben la organificación y la síntesis de las hormonas tiroideas, lo que se conoce como **efecto Wolff-Chaikoff.**

5. **Reacción de acoplamiento.** Todavía formando parte de la tiroglobulina, tienen lugar dos reacciones de acoplamiento distintas entre la MIT y la DIT, de nuevo catalizadas por la tiroidoperoxidasa. En una reacción, 2 moléculas de DIT se combinan para formar $\mathbf{T_4}$. En la otra, una molécula de DIT se combina con una molécula de MIT para formar $\mathbf{T_3}$. La primera reacción es más rápida y, como consecuencia, se produce aproximadamente 10 veces más T_4 que T_3. Una porción de MIT y DIT no se acopla (queda como «sobrante») y simplemente permanece unida a la tiroglobulina. Después de que se produzcan las reacciones de acoplamiento, la tiroglobulina contiene T_4, T_3 y el sobrante de MIT y DIT. Esta tiroglobulina yodada se almacena en la luz folicular como **coloide** hasta que la glándula tiroides es estimulada para secretar sus hormonas (p. ej., por la TSH).

6. **Endocitosis de la tiroglobulina.** Cuando se estimula la glándula tiroides, la tiroglobulina yodada (con sus T_4, T_3, MIT, y DIT unidas) sufre un proceso de endocitosis hacia el interior de las células epiteliales foliculares. Los seudópodos se escinden de la membrana celular apical, sumergen una porción de coloide y la absorben al interior de la célula. Una vez en el interior celular, la tiroglobulina es transportada en la dirección de la membrana basal por acción microtubular.

7. **Hidrólisis de T_4 y T_3 de la tiroglobulina por enzimas lisosómicas.** Las gotas de tiroglobulina se fusionan con las membranas lisosómicas. A continuación, las proteasas lisosómicas hidrolizan los enlaces peptídicos para liberar T_4, T_3, MIT y DIT de la tiroglobulina. La T_4 y la T_3 son transportadas a través de la membrana basal al interior de los capilares próximos para ser liberadas a la circulación sistémica. La MIT y la DIT permanecen en la célula folicular y son recicladas para la síntesis de nueva tiroglobulina.

8. **Desyodación de MIT y DIT.** La MIT y la DIT son desyodadas en el interior de la célula folicular por la enzima **desyodinasa tiroidea.** El I^- generado por esta etapa es reciclado al depósito intracelular y añadido al I^- transportado por la bomba. Las moléculas de tirosina se incorporan a la síntesis de nueva tiroglobulina para comenzar otro ciclo. Así, tanto el I^- como la tirosina son «rescatados» por la enzima desyodinasa. Por tanto, la deficiencia de la desyodinasa tiroidea simula la deficiencia de I^- en la alimentación.

Unión de las hormonas tiroideas en la circulación

Las hormonas tiroideas (T_4 y T_3) son transportadas por el torrente circulatorio unidas a proteínas plasmáticas o de forma libre (no unidas). La mayor parte de T_4 y T_3 circula unida a la **globulina fijadora de tiroxina (TBG).** Cantidades menores circulan unidas a prealbúmina y albúmina fijadoras de T_4. Unas cantidades todavía menores circulan de forma libre, sin estar unidas. Dado que sólo las hormonas tiroideas *libres* son fisiológicamente activas, el papel de la TBG es proporcionar un gran reservorio de hormonas tiroideas circulantes, que pueden ser liberadas y añadidas al depósito de hormona libre.

Los cambios en las concentraciones hemáticas de la TBG alteran la fracción de hormonas tiroideas libres (fisiológicamente activas). Por ejemplo, en la **insuficiencia hepática,** las concentraciones de TBG en sangre disminuyen porque hay una menor síntesis hepática de proteínas. La disminución en las concentraciones de TBG da lugar a un aumento transitorio en la concentración de hormonas tiroideas libres; una consecuencia de esto es la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (por retroalimentación negativa). Por el contrario, la elevada concentración de estrógeno durante el **embarazo** inhibe la degradación hepática de TBG y aumenta las concentraciones de TBG. Con una mayor concentración de TBG, una mayor cantidad de hormona tiroidea está unida a la TBG y hay menor cantidad de hormona tiroidea libre y no unida. Esta concentración transitoriamente menor de la hormona libre produce una mayor síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides (por retroalimentación negativa). Como consecuencia de todos estos cambios, en el embarazo aumentan las concentraciones de T_4 y T_3 *totales* (por la mayor concentración de TBG), pero las concentraciones de hormonas tiroideas *libres*, fisiológicamente activas, son normales y se dice que la persona se halla «clínicamente eutiroidea».

Las concentraciones de TBG en sangre se pueden valorar indirectamente por medio de la **prueba de captación de T_3 por resina,** que mide la unión de T_3 radiactiva a una resina sintética. En la prueba se añade una cantidad estándar de T_3 radiactiva a un sistema de ensayo que contiene una muestra de suero del paciente y la resina que se fija a la T_3. El fundamento de la prueba es que la T_3 radiactiva se fijará primero a sitios no ocupados de la TBG del paciente y cualquier T_3 radiactiva «sobrante» se fijará a la resina. Así, la captación de T_3 por la resina aumenta cuando disminuyen las concentraciones en sangre de la TBG (p. ej., insuficiencia hepática) o cuando aumentan las concentraciones de T_3 endógena (es decir, la hormona endógena ocupa más sitios de lo habitual en la TBG). Por el contrario, la captación de T_3 por resina disminuye cuando aumentan las concentraciones hemáticas de TBG (p. ej., durante el embarazo) o cuando las concentraciones de T_3 endógena son menores (es decir, la hormona endógena ocupa menos sitios de los habituales en la TBG).

Activación de T_4 en los tejidos diana

Como se ha visto, el principal producto secretor de la glándula tiroides es la T_4, que no es la forma más activa de hormona tiroidea. Este «problema» lo resuelve en los tejidos diana la enzima **5'-yodinasa,** que convierte la T_4 en T_3 al eliminar un átomo de I_2. Los tejidos diana convierten también una porción de T_4 en **T_3 inversa** (T_3i), que es inactiva. Esencialmente, la T_4 sirve como precursor de T_3, y las cantidades relativas de T_4 convertidas en T_3 y T_3i determinan la cantidad de hormona *activa* producida en el tejido diana.

En la **inanición** (ayuno), la 5′ yodinasa de los tejidos diana desempeña una función interesante. La inanición inhibe la 5′ yodinasa en los tejidos, como el músculo esquelético, reduciendo así el consumo de O_2 y el metabolismo basal durante los períodos de privación calórica. Sin embargo, la 5′ yodinasa cerebral difiere de la 5′ yodinasa de otros tejidos y, por consiguiente, no es inhibida en la inanición; de este modo, las concentraciones cerebrales de T_3 quedan protegidas incluso durante la privación calórica.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA TIROIDEA

Los factores que aumentan o disminuyen la secreción de hormonas tiroideas se resumen en la tabla 9-8. El principal control de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas se realiza por medio del eje hipotalámico-hipofisario (fig. 9-18). El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH), y actúa sobre las células tirotrofas de la hipófisis para provocar la secreción de hormona estimulante del tiroides (TSH). A continuación, ésta actúa sobre la glándula tiroides para estimular la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas.

Tabla 9-8 Factores que afectan a la secreción de hormona tiroidea

Factores estimuladores	Factores inhibidores
TSH	Deficiencia de I^-
Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides	Deficiencia de yodinasa Excesiva ingesta de I^- (efecto Wolff-Chaikoff)
Aumento de las concentraciones de TBG (p. ej., embarazo)	Perclorato; tiocianato (inhiben el cotransporte de Na^+-I^-)
	Propiltiouracilo (inhibe la enzima peroxidasa)
	Disminución de las concentraciones de TBG (p. ej., hepatopatía)

- La **TRH** es un tripéptido que se secreta en los núcleos paraventriculares del hipotálamo. La TRH actúa seguidamente sobre las células tirotrofas de la adenohipófisis para estimular la transcripción del gen de la TSH y la secreción de TSH. Recuérdese que la otra acción de la TRH es estimular la secreción de prolactina por la adenohipófisis.
- La **TSH** es una glucoproteína secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis en respuesta a la estimulación por la TRH. El papel de la TSH es regular el crecimiento de la glándula tiroides (es decir, un efecto trófico) y la

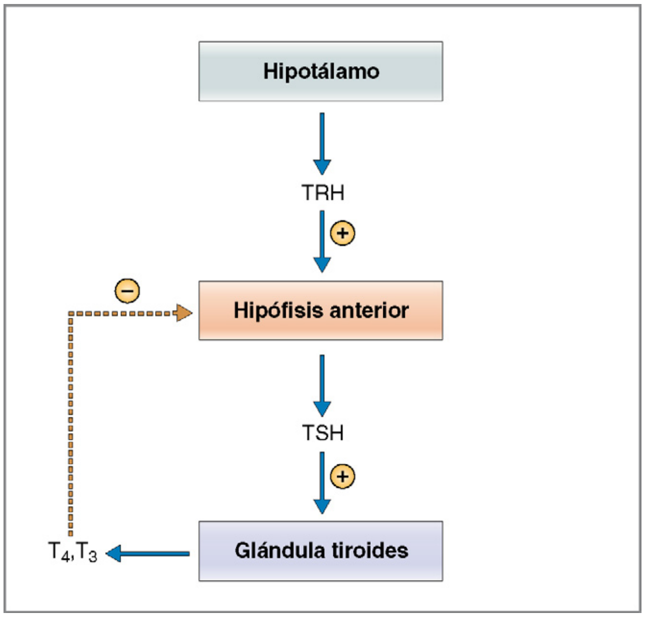


Figura 9-18 Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas. T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

secreción de hormonas tiroideas al influir sobre varias etapas de la vía biosintética. Las células tirotrofas de la adenohipófisis se desarrollan y comienzan a secretar TSH a una edad gestacional de aproximadamente 13 semanas, el mismo momento en que la glándula tiroides fetal comienza a secretar hormonas tiroideas.

La secreción de TSH está regulada por dos factores recíprocos: (1) la TRH del hipotálamo estimula la secreción de TSH y (2) las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH al regular por disminución el receptor de TRH en las tirotrofas, disminuyendo de este modo su sensibilidad a la estimulación por TRH. Este efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas está mediado por la **T_3 libre,** que es posible porque la adenohipófisis contiene la desyodinasa tiroidea (que convierte T_4 en T_3). La regulación recíproca de la secreción de TSH por la TRH y la retroalimentación negativa por T_3 libre da lugar a una secreción relativamente estable de TSH que, a su vez, produce un ritmo estable de secreción de hormonas tiroideas (a diferencia de la secreción de la hormona del crecimiento, cuya secreción es pulsátil).

- Las **acciones de la TSH sobre la glándula tiroides** se inician cuando la TSH se une a un receptor de membrana, que se acopla a la adenilil ciclasa por medio de una proteína G_s. La activación de la adenilil ciclasa genera **AMPc,** que sirve como segundo mensajero para la TSH. Ésta tiene dos tipos de acciones sobre la glándula tiroides. (1) Aumenta la síntesis y secreción de hormonas tiroideas al estimular *cada* etapa de la vía biosintética (captación y oxidación de I^-, organificación de I_2 en MIT y DIT, acoplamiento de MIT y DIT para formar T_4 y T_3, endocitosis y proteólisis de la tiroglobulina para liberar T_4 y T_3 para secreción). (2) La TSH tiene un efecto trófico sobre la glándula tiroides que se observa cuando las concentraciones de TSH están elevadas durante un período prolongado y que lleva a hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y al aumento del flujo de sangre tiroideo.

- El receptor de TSH en las células tiroideas también es activado por las **inmunoglobulinas estimulantes del tiroides,** que son anticuerpos contra el receptor de la TSH. Las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides son componentes de la fracción de inmunoglobulina G (IgG) de las proteínas plasmáticas. Cuando éstas se unen al receptor de TSH, producen la misma respuesta en las células tiroideas que la TSH: estimulación de la síntesis y de la secreción de las hormonas tiroideas e hipertrofia e hiperplasia de la glándula (es decir, hipertiroidismo). La **enfermedad de Graves,** una forma común de hipertiroidismo, está causada por el aumento de las concentraciones en sangre de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides. En este trastorno, la glándula tiroides está intensamente estimulada por los anticuerpos, lo que causa el aumento en las concentraciones en sangre de hormonas tiroideas. En la enfermedad de Graves, las concentraciones de TSH son realmente más bajas que los valores normales porque las concentraciones elevadas en sangre de hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH por retroalimentación negativa.

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas actúan sobre la práctica totalidad de los órganos o sistemas del organismo humano (fig. 9-19): actúan sinérgicamente con la hormona del crecimiento y las somatomedinas para promover la formación ósea; aumentan el metabolismo basal, la producción de calor y el consumo de oxígeno, y alteran los sistemas cardiovascular y respiratorio para aumentar el flujo de sangre y la liberación de oxígeno a los tejidos.

La primera etapa en la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos diana es la **conversión de T_4 en T_3** por la **5'-yodinasa.** (Recuérdese que la T_4 es secretada en cantidades muy superiores a la T_3, pero también es mucho menos activa.) En una vía alternativa, la T_4 puede ser convertida a T_3r, que es fisiológicamente inactiva. Normalmente, los tejidos producen T_3 y T_3i en cantidades aproximadamente iguales (T_3, 45% y T_3i, 55%). Sin embargo, en ciertas condiciones, las cantidades relativas pueden cambiar. Por ejemplo, durante el embarazo, el ayuno, el estrés, la insuficiencia hepática y renal y los agentes bloqueantes β disminuyen la conversión de T_4 a T_3 (y aumentan la conversión a T_3i), disminuyendo de este modo la cantidad de hormona activa. La obesidad aumenta la conversión de T_4 en T_3, aumentando la cantidad de hormona activa.

Una vez que se produce la T_3 en el interior de las células diana, se introduce en el núcleo y se une a un **receptor nuclear.** A continuación, el complejo T_3-receptor se une a un elemento regulador del tiroides en el ADN, donde estimula la **transcripción del ADN.** Los ARNm recientemente transcritos son traducidos y se sintetizan nuevas proteínas, que son responsables de las múltiples acciones de las hormonas tiroideas. Otros receptores de T_3 localizados en los ribosomas y las mitocondrias intervienen en los fenómenos postranscripcionales y postraduccionales.

Una amplia serie de **nuevas proteínas** se sintetizan bajo la dirección de las hormonas tiroideas, como la Na^+-K^+ ATPasa, las proteínas de transporte, los receptores β_1-adrenérgicos, las enzimas lisosómicas, las proteínas proteolíticas y las proteínas estructurales. La naturaleza de la proteína inducida es específica del tejido diana. En la mayoría de los tejidos, la síntesis de Na^+-K^+ ATPasa es inducida, lo que lleva a un incremento del consumo de oxígeno, del índice metabólico basal y de la producción de calor. En las células miocárdicas, la miosina, los receptores β_1-adrenérgicos y la Ca^{2+} ATPasa son inducidas, explicándose así los aumentos inducidos por las hormonas tiroideas sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad. En los tejidos hepático y adiposo, enzimas metabólicas clave son inducidas, lo que lleva a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas.

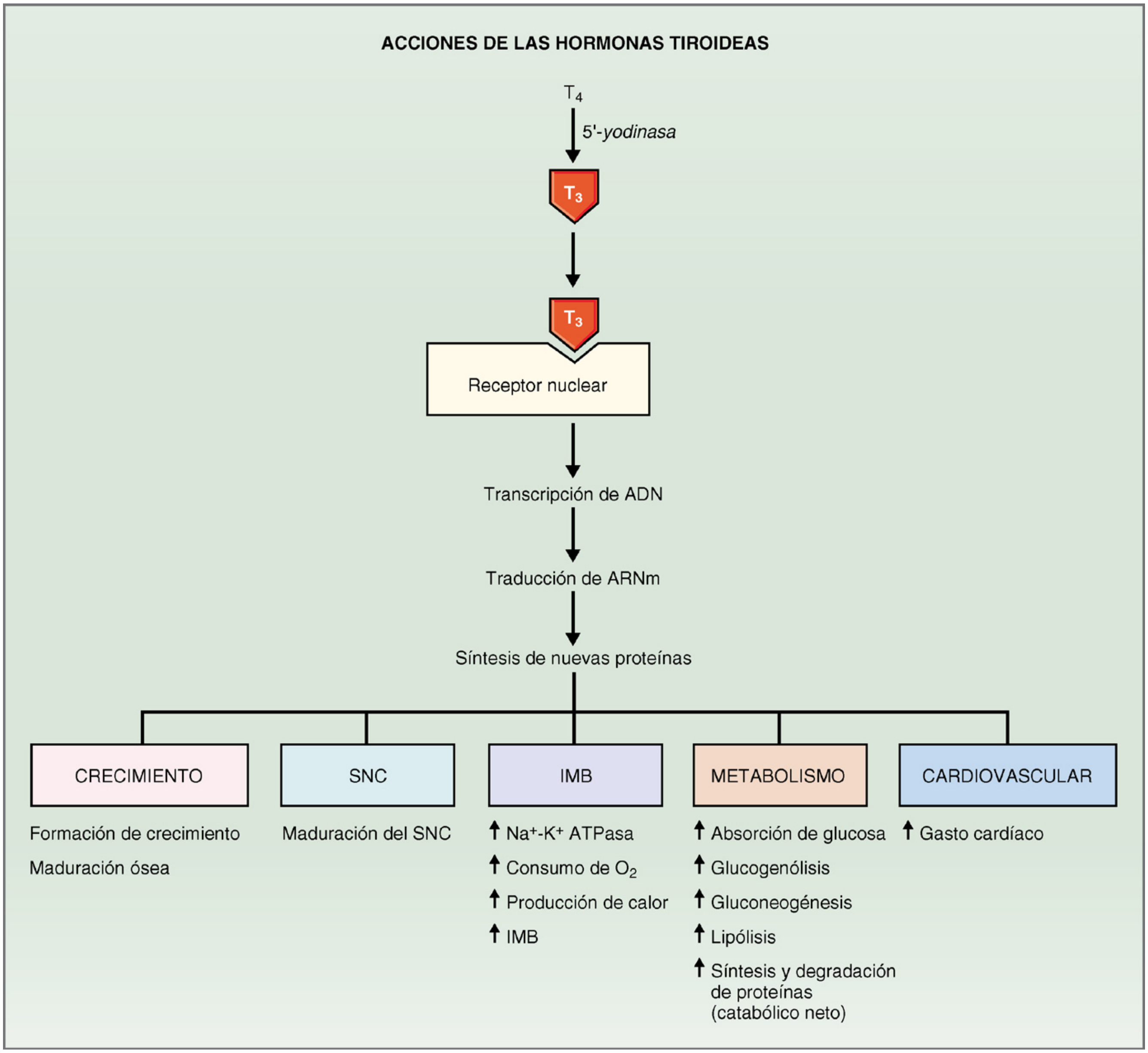

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS
T_4
5'-yodinasa
T_3
T_3
Receptor nuclear
Transcripción de ADN
Traducción de ARNm
Síntesis de nuevas proteínas
CRECIMIENTO
SNC
IMB
METABOLISMO
CARDIOVASCULAR
Formación de crecimiento
Maduración ósea
Maduración del SNC
↑ Na^+-K^+ ATPasa
↑ Consumo de O_2
↑ Producción de calor
↑ IMB
↑ Absorción de glucosa
↑ Glucogenólisis
↑ Gluconeogénesis
↑ Lipólisis
↑ Síntesis y degradación de proteínas (catabólico neto)
↑ Gasto cardíaco

Figura 9-19 **Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.** La tiroxina (T_4) es convertida en triyodotironina (T_3) en los tejidos diana. Se muestran las acciones de T_3 sobre diversos órganos o sistemas. ADN, ácido desoxirribonucleico; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; IMB, índice metabólico basal; SNC, sistema nervioso central.

Los efectos de la hormona tiroidea (T_3) sobre los diversos órganos o sistemas son los siguientes:

- **Índice metabólico basal (IMB).** Uno de los efectos más significativos y pronunciados de la hormona tiroidea es el **aumento del consumo de oxígeno** y el aumento consiguiente en el **IMB** y la **temperatura corporal.** Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno en todos los tejidos *excepto en el cerebro, en las gónadas y en el bazo* al inducir la síntesis y aumentar la actividad de la **Na^+-K^+ ATPasa.** La Na^+-K^+ ATPasa es responsable del transporte activo primario de Na^+ y K^+ en todas las células; esta actividad guarda una alta correlación con (y también explica) el gran porcentaje del consumo total de oxígeno y la producción de calor en el organismo. Así, cuando las hormonas tiroideas aumentan la actividad Na^+-K^+ ATPasa, aumentan también el consumo de oxígeno, el IMB y la producción de calor.
- **Metabolismo.** En último término, el mayor consumo de oxígeno depende de una mayor disponibilidad de sustratos para el metabolismo oxidativo. Las hormonas tiroideas aumentan la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y potencian los efectos de otras hormonas (p. ej., las catecolaminas, el glucagón y la hormona del crecimiento) sobre la gluconeogénesis, la lipólisis y la proteólisis. Las hormonas tiroideas aumentan la síntesis y la degradación de las proteínas, pero globalmente su efecto es *catabólico* (es decir, degradación neta), lo que da lugar a la reducción de la

masa muscular. Estos efectos metabólicos se producen porque las hormonas tiroideas inducen la síntesis de enzimas metabólicas clave, como la citocromo oxidasa, la NADPH citocromo C reductasa, la α-glicerofosfato deshidrogenasa, la enzima málica y otras enzimas proteolíticas distintas.

- **Cardiovascular y respiratorio.** Dado que las hormonas tiroideas aumentan el consumo de O_2, crean una mayor demanda de O_2 en los tejidos. Una mayor liberación de O_2 es posible en los tejidos porque las hormonas tiroideas producen un aumento en el gasto cardíaco y en la ventilación. El **aumento en el gasto cardíaco** es consecuencia de la combinación de una mayor frecuencia cardíaca y del aumento en el volumen sistólico (aumento de la contractilidad). Estos efectos cardíacos se explican por el hecho de que las hormonas tiroideas inducen la síntesis (es decir, regulan por incremento) de los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos. Recuérdese que los receptores β_1 median los efectos del sistema nervioso simpático para aumentar la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Así, cuando las concentraciones de hormona tiroidea son elevadas, el miocardio tiene un mayor número de receptores β_1y es más sensible a la estimulación por el sistema nervioso simpático. (Complementando estas acciones, las hormonas tiroideas inducen también la síntesis de miosina cardíaca y de Ca^{2+} ATPasa en el retículo endoplásmico.)

- **Crecimiento.** Para el crecimiento hasta la estatura adulta es necesaria la hormona tiroidea. Ésta actúa sinérgicamente con la hormona del crecimiento y las somatomedinas para promover la formación ósea. Las hormonas tiroideas promueven la osificación y la fusión de las placas óseas y la maduración ósea. En el hipotiroidismo, la edad ósea es menor que la edad cronológica.

- **Sistema nervioso central (SNC).** Las hormonas tiroideas tienen múltiples efectos sobre el SNC y el impacto de estos efectos depende de la edad. En el **período perinatal,** la hormona tiroidea es *esencial para la maduración normal del SNC.* El hipotiroidismo en el período perinatal produce un retraso mental irreversible. Por esta razón, es obligatorio realizar pruebas de detección en los recién nacidos en busca de hipotiroidismo; si el resultado es positivo, la reposición de hormona tiroidea puede invertir los efectos sobre el SNC. En los **adultos,** el hipotiroidismo produce apatia, movimientos lentos, somnolencia, trastornos de la memoria y disminución de la capacidad mental. El hipertiroidismo causa hiperexcitabilidad, hiperreflexia e irritabilidad.

- **Sistema nervioso autónomo.** La interacción de las hormonas tiroideas con el **sistema nervioso simpático** no se comprende completamente. Muchos de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo basal (producción de calor, frecuencia cardíaca y volumen por latido) son similares a los producidos por las catecolaminas por medio de los **receptores β-adrenérgicos.** Los efectos de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas sobre la producción de calor, el gasto cardíaco, la lipólisis y la gluconeogénesis parecen ser sinérgicos. La significación de esta sinergia se ilustra mediante la eficacia de los **bloqueantes β-adrenérgicos** (p. ej., propranolol) en el tratamiento de muchos de los síntomas del hipertiroidismo.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las alteraciones endocrinas más comunes son los trastornos de las hormonas tiroideas. La constelación de signos y síntomas producidos por el exceso o la deficiencia de hormonas tiroideas son predecibles, a tenor de las acciones fisiológicas hormonales. Así, los trastornos de las hormonas tiroideas afectan al crecimiento, la función del SNC, el metabolismo basal y la producción de calor, el metabolismo de nutrientes y el sistema cardiovascular. En la tabla 9-9 se resumen los síntomas del hipertiroidismo e hipotiroidismo, las causas habituales, las concentraciones de TSH y los tratamientos.

Hipertiroidismo

La forma más común del hipertiroidismo es la **enfermedad de Graves,** un trastorno autoinmunitario caracterizado por el aumento en las concentraciones en sangre de las **inmunoglobulinas estimulantes del tiroides.** Estas inmunoglobulinas son anticuerpos contra los receptores de TSH en las células foliculares tiroideas. Cuando están presentes, los anticuerpos estimulan intensamente la glándula tiroides, lo que causa el aumento de la secreción de hormonas tiroideas y de hipertrofia de la glándula. Otras causas de hipertiroidismo son la neoplasia tiroidea, la secreción excesiva de TRH o TSH y la administración de cantidades excesivas de hormonas tiroideas exógenas.

El **diagnóstico del hipertiroidismo** se basa en los síntomas y en la determinación de un aumento de las concentraciones de T_3 y T_4. Las concentraciones de TSH pueden estar aumentadas o disminuidas, según sea la causa del hipertiroidismo. Si la *causa* del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, la neoplasia tiroidea (es decir, el trastorno se halla en la glándula tiroides) o la administración exógena de hormonas tiroideas (hipertiroidismo simulado), las concentraciones de TSH estarán disminuidas por retroalimentación negativa de las concentraciones elevadas de T_3 en la adenohipófisis. Sin embargo, si la *causa* del hipertiroidismo es un aumento de la secreción de TRH o TSH (es decir, el trastorno se localiza en el hipotálamo o en la adenohipófisis), las concentraciones de TSH estarán aumentadas.

Los **síntomas del hipertiroidismo** son espectaculares e incluyen pérdida de peso acompañada del aumento del metabolismo basal; excesiva producción de calor y sudoración secundaria al aumento del consumo de oxígeno; taquicardia debido a aumento por regulación de los β_1 receptores en el corazón; disnea de esfuerzo y temblor, nerviosismo y debilidad por los efectos de las hormonas tiroideas sobre el SNC. El aumento en la actividad de la glándula tiroides produce un aumento de su tamaño

Tabla 9-9 Fisiopatología de las hormonas tiroideas

	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Síntomas	Aumento del metabolismo basal Pérdida de peso Balance negativo del nitrógeno Aumento de la producción de calor Sudoración Aumento del gasto cardíaco Disnea Temblor, debilidad muscular Exoftalmos Bocio	Disminución del metabolismo basal Aumento de peso Balance positivo del nitrógeno Disminución de la producción de calor Sensibilidad al frío Disminución del gasto cardíaco Hipoventilación Letargo, lentitud mental Ptosis palpebral Mixedema Retraso del crecimiento Retraso mental (perinatal) Bocio
Causas	Enfermedad de Graves (aumento de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides) Neoplasia tiroidea Exceso de secreción de TSH T_3 o T_4 exógeno (facticio)	Tiroiditis (autoinmunitaria o tiroiditis de Hashimoto) Cirugía para el hipertiroidismo Deficiencia de I^- Congénito (cretinismo) Disminución de TRH o TSH
Concentraciones de TSH	Reducidas (inhibición por retroalimentación de T_3 sobre el lóbulo anterior) Aumentadas (si el defecto se localiza en la hipófisis anterior)	Aumentadas (por retroalimentación negativa si el defecto primario se localiza en la glándula tiroides) Disminuidas (si el defecto se localiza en el hipotálamo o hipófisis anterior)
Tratamiento	Propiltiouracilo (inhibe la enzima peroxidasa y la síntesis de hormona tiroidea) Tiroidectomía $^{131}I^-$ (destruye la glándula) Bloqueantes β-adrenérgicos (tratamiento auxiliar)	Tratamiento de reposición con hormona tiroidea

denominado **bocio,** que puede comprimir el esófago y causar dificultades en la deglución.

El **tratamiento del hipertiroidismo** incluye la administración de fármacos como el **propiltiouracilo,** que inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas; la extirpación quirúrgica de la glándula o la ablación radiactiva de la glándula tiroides con $^{131}I^-$.

Hipotiroidismo

La causa más común de hipotiroidismo es la **destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroides** (tiroiditis), en la que los anticuerpos pueden destruir totalmente la glándula o bloquear la síntesis de hormonas tiroideas. Otras causas de hipotiroidismo son la extirpación quirúrgica del tiroides como tratamiento del hipertiroidismo, la insuficiencia hipotalámica o hipofisaria y la deficiencia de I^-. Rara vez el hipotiroidismo es consecuencia de resistencia del tejido diana debida a regulación por disminución de los receptores de las hormonas tiroideas.

El **diagnóstico del hipotiroidismo** se basa en los síntomas y en el hallazgo de una disminución de las concentraciones de T_3 y T_4. Según sea la causa del hipotiroidismo, las concentraciones de TSH pueden estar aumentadas o disminuidas. Si el defecto está en la glándula tiroides (p. ej., tiroiditis), las concentraciones de TSH estarán aumentadas por retroalimentación negativa; las concentraciones bajas de T_3 en sangre estimulan la secreción de TSH. Si el defecto radica en el hipotálamo o en la hipófisis, las concentraciones de TSH estarán disminuidas.

Los **síntomas del hipotiroidismo** son opuestos a los vistos en el hipertiroidismo e incluyen una disminución del metabolismo basal y aumento de peso sin aumento en la ingesta de alimentos; disminución de la producción de calor e intolerancia al frío; disminución de la frecuencia cardíaca; enlentecimiento de los movimientos, dificultad en el habla, ralentización de la actividad mental, letargo, y somnolencia; hinchazón periorbitaria; estreñimiento; pérdida de pelo, y disfunción menstrual. En algunos casos se desarrolla **mixedema,** en el que hay un aumento de la filtración de líquidos hacia el exterior de los capilares y edema debido a la acumulación de mucopolisacáridos osmóticamente activos en el líquido intersticial. Cuando la causa del hipotiroidismo es un defecto en el tiroides, se desarrolla un **bocio** dada la constante estimulación de la glándula tiroides por las elevadas concentraciones en sangre de TSH. Por último, y de importancia fundamental, si se produce hipotiroidismo en el **período perinatal** y no se trata, da lugar a una forma irreversible de retraso mental y del crecimiento denominada **cretinismo.**

El **tratamiento del hipotiroidismo** comporta el tratamiento de reposición con hormona tiroidea, por lo general T_4. Al igual que la hormona endógena, la T_4 exógena es convertida a su forma activa (T_3) en los tejidos diana.

Médula y corteza suprarrenales

Las glándulas suprarrenales se localizan en la cavidad retroperitoneal por encima de los riñones. En realidad son dos glándulas separadas (la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal) cuyas secreciones son esenciales para la vida. Con la correspondiente corrección por peso, estas glándulas se encuentran entre los órganos que más sangre reciben del organismo.

La **médula suprarrenal,** que es la zona interna de la glándula, comprende aproximadamente el 20% del tejido. Es de origen neuroectodérmico y secreta las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (v. cap. 2).

La **corteza suprarrenal,** que es la zona externa de la glándula, tiene un origen mesodérmico y 3 capas distintas. Comprende el 80% del tejido suprarrenal y secreta hormonas esteroideas suprarrenocorticales. La corteza suprarrenal se diferencia hacia la octava semana de la gestación y es responsable de la producción de esteroides suprarrenales fetales durante la vida intrauterina (v. cap. 10). Poco después del nacimiento, la corteza suprarrenal fetal comienza a involucionar, en último término desaparece y es sustituida por la corteza suprarrenal del adulto, que tiene 3 capas.

SÍNTESIS DE HORMONAS ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES

La corteza suprarrenal secreta tres clases de hormonas esteroideas: los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los andrógenos. La figura 9-20 muestra las 3 capas de la corteza suprarrenal en relación con la médula suprarrenal. La zona más interna de la corteza, denominada **zona reticular,** y la zona media (y más amplia), denominada **zona fasciculada,** sintetizan glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. La zona más externa, denominada **zona glomerular,** secreta mineralocorticoides.

Estructuras de los esteroides suprarrenales

Las estructuras de los principales esteroides de las suprarrenales se muestran en la figura 9-21, que debe utilizarse como referencia en todo este apartado. Todos los esteroides de la corteza suprarrenal son modificaciones químicas de un núcleo esteroide básico, que se ilustra en la estructura del **colesterol.** El núcleo básico es un esqueleto carbonado, con carbonos numerados del 1 al 21 y con 4 anillos etiquetados: A, B, C y D. (Por consiguiente, el colesterol es un esteroide de 21 átomos de carbono.) Los **glucocorticoides** (representados por el cortisol) tienen un grupo cetona en el carbono 3 (C3) y grupos hidroxilo en las posiciones C11 y C21. Los **mineralocorticoides** (representados por la aldosterona) tienen un oxígeno de doble enlace en C18. Los **andrógenos** (representados en la corteza suprarrenal por la deshidroepiandrosterona [DHEA] y la androstenediona) tienen un oxígeno de doble enlace en C17; los andrógenos no tienen la cadena

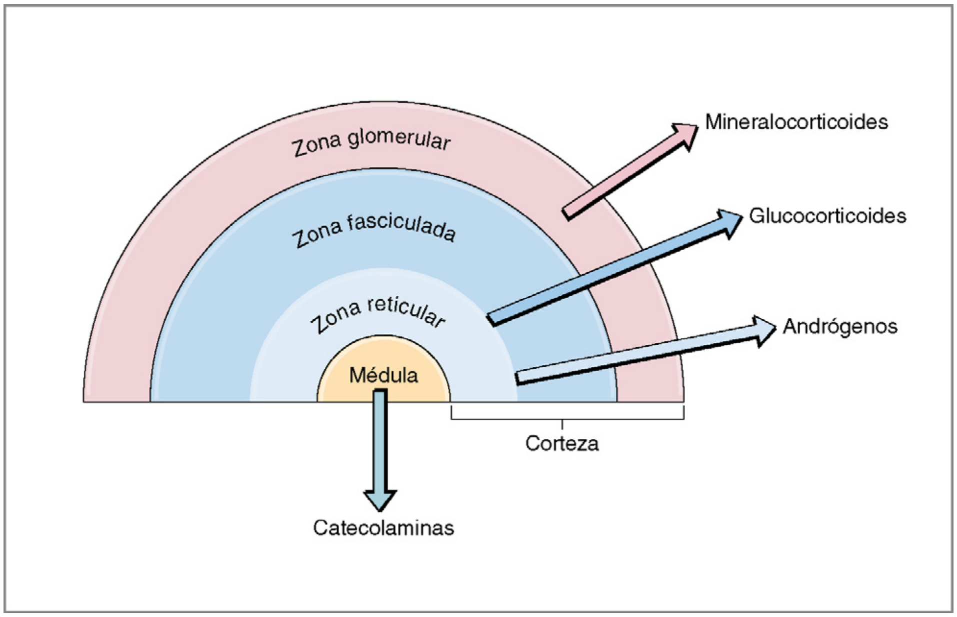


Figura 9-20 **Secreciones de la médula y de la corteza suprarrenal.**

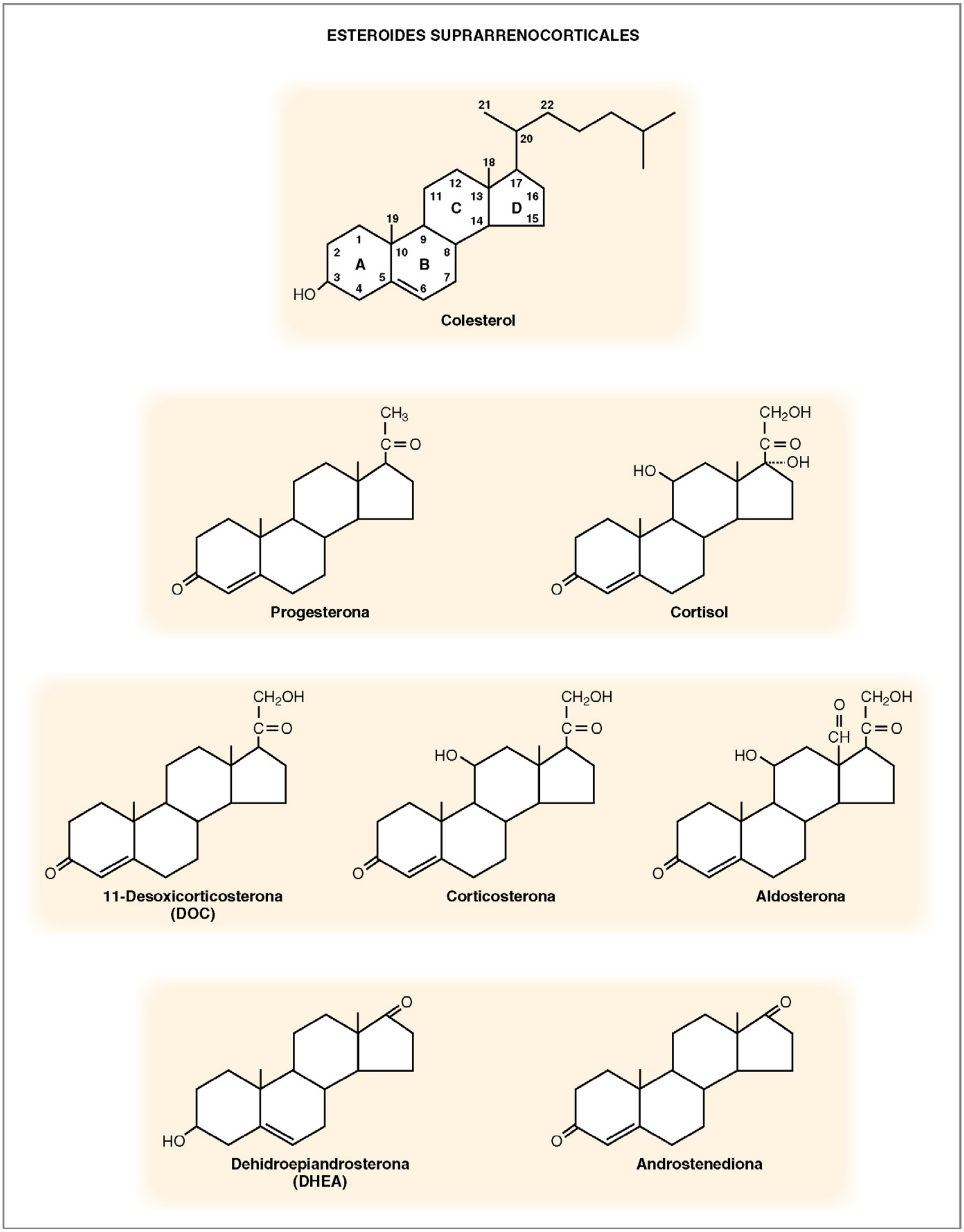

ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES
21
22
20
18
17
16
15
12
11
13
14
C
D
19
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
A
B
HO
Colesterol
CH3
C=O
Progesterona
CH2OH
C=O
HO
OH
O
Cortisol
CH2OH
C=O
O
11-Desoxicorticosterona
(DOC)
CH2OH
C=O
HO
O
Corticosterona
O
CH
CH2OH
C=O
HO
O
Aldosterona
O
HO
Dehidroepiandrosterona
(DHEA)
O
Androstenediona

Figura 9-21 **Estructuras de los esteroides suprarrenocorticales.** En la estructura del colesterol están etiquetados **A, B, C** y **D** los cuatro anillos de las moléculas esteroides, y figuran numerados los átomos de carbono.

lateral C20,21, que está presente en los glucocorticoides y mineralocorticoides. Otro andrógeno, la testosterona (no se muestra en la fig. 9-21), se produce principalmente en los testículos. Los estrógenos (no se muestran), que presentan el anillo A aromatizado y carecen de C19, se producen principalmente en los ovarios.

En resumen, el colesterol, la progesterona, los glucocorticoides y los mineralocorticoides son esteroides de 21 átomos de carbono; los andrógenos son esteroides de 19 átomos de carbono, y los estrógenos (producidos principalmente en los ovarios) son esteroides de 18 átomos de carbono.

Vías biosintéticas de la corteza suprarrenal

La figura 9-22 es una representación esquemática de las vías biosintéticas de los esteroides suprarrenocorticales. Como se ha señalado antes, cada una de las capas de la corteza suprarrenal sintetiza y secreta de modo predominante un tipo de esteroide: glucocorticoides, mineralocorticoides o andrógenos. La *base de esta especialización* es la presencia o la ausencia de las enzimas que catalizan las distintas modificaciones del núcleo esteroide. Por ejemplo, la zona reticular y la zona fasciculada producen esteroides androgénicos porque contienen 17,20-liasa; por otra parte, la zona glomerular produce aldosterona porque contiene aldosterona sintasa.

El precursor de todos los esteroides suprarrenocorticales es el **colesterol.** La mayor parte del colesterol que llega a la corteza suprarrenal procede de la circulación sanguínea, y pequeñas cantidades son sintetizadas *de novo* en el interior de las células corticales suprarrenales. El colesterol circula unido a las lipoproteínas de baja

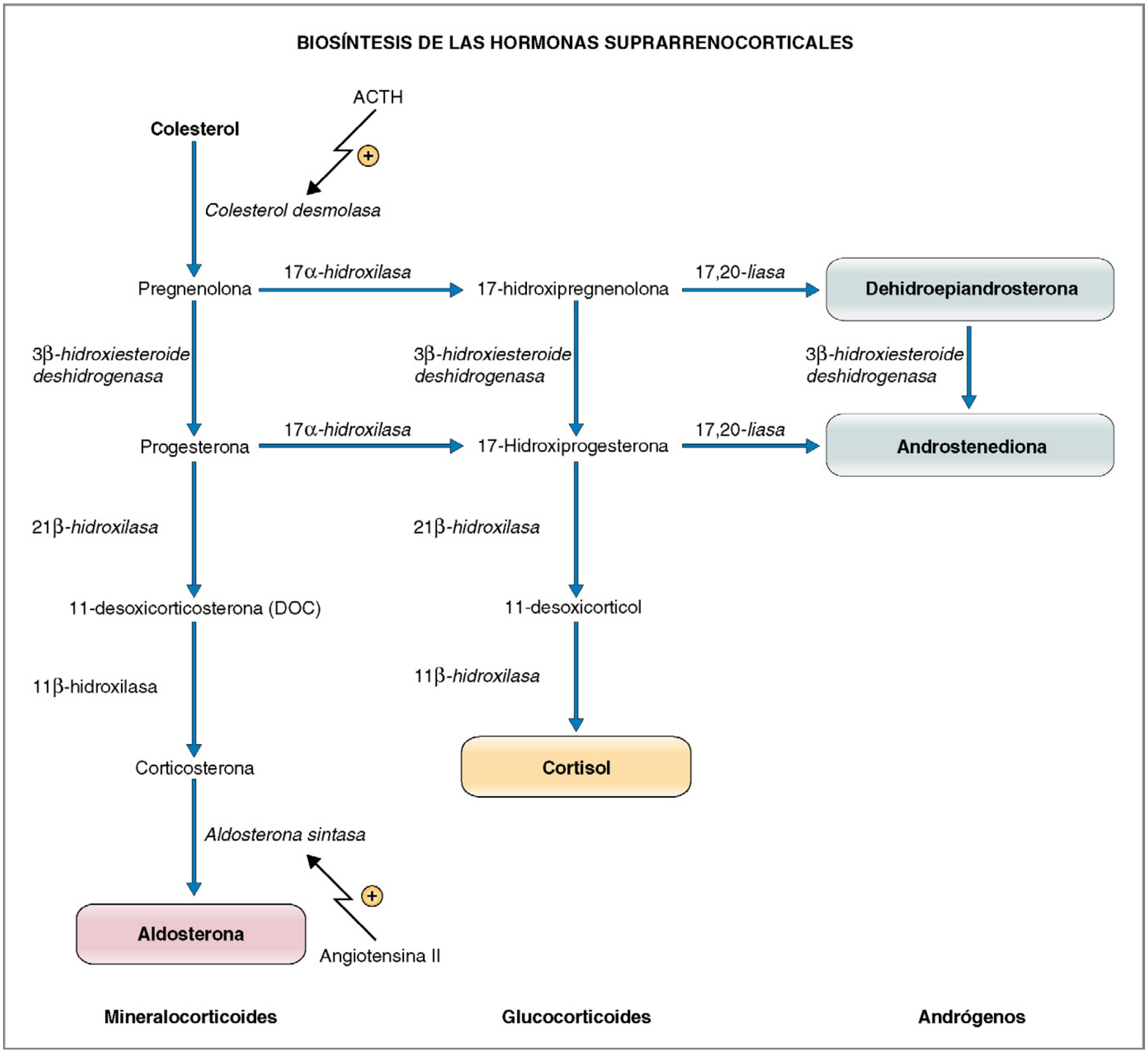

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SUPRARRENOCORTICALES
ACTH
+
Colesterol
Colesterol desmolasa
Pregnenolona
17α-hidroxilasa
17-hidroxipregnenolona
17,20-liasa
Dehidroepiandrosterona
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Progesterona
17α-hidroxilasa
17-Hidroxiprogesterona
17,20-liasa
Androstenediona
21β-hidroxilasa
21β-hidroxilasa
11-desoxicorticosterona (DOC)
11-desoxicorticol
11β-hidroxilasa
11β-hidroxilasa
Cortisol
Corticosterona
Aldosterona sintasa
+
Aldosterona
Angiotensina II
Mineralocorticoides
Glucocorticoides
Andrógenos

Figura 9-22 Vías biosintéticas de los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los andrógenos de la corteza suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotropa.

densidad. Hay receptores para estas lipoproteínas en las membranas de las células suprarrenocorticales; el complejo lipoproteína-colesterol se une y es transferido al interior de la célula por endocitosis. En el interior de las células, el colesterol es esterificado y almacenado en vesículas citoplásmicas hasta que se necesita para la síntesis de hormonas esteroides.

Las enzimas que catalizan la conversión del colesterol a hormonas esteroideas activas requieren **citocromo P-450,** oxígeno molecular y NADPH, que sirve como donante de hidrógeno para las etapas de reducción. Una enzima flavoproteínica denominada **adrenodoxina reductasa** y una proteína que contiene hierro denominada **adrenodoxina** son intermedios en la transferencia de hidrógeno desde el NADPH a las enzimas del citocromo P-450.

Con fines ilustrativos, se muestran en la figura 9-22 todas las vías biosintéticas de la corteza suprarrenal. Recuérdese, no obstante, que no todas las capas de la corteza suprarrenal contienen todas las etapas de la vía: cada capa tiene la porción de la vía necesaria para producir sus hormonas principales (es decir, glucocorticoide, mineralocorticoide o andrógeno).

La primera etapa de cada vía es la conversión del colesterol a pregnenolona, catalizada por la **colesterol desmolasa.** Así, todas las capas de la corteza suprarrenal contienen colesterol desmolasa. Ésta es la enzima limitante de la velocidad sintética en la vía y es estimulada por la **ACTH** (v. comentarios más amplios sobre la regulación de la secreción del cortisol). A continuación se detallan las vías para la síntesis del cortisol, la aldosterona y la DHEA y la androstenediona:

♦ **Glucocorticoides (cortisol).** El principal glucocorticoide producido en los humanos es el **cortisol** (hidrocortisona), que es sintetizado principalmente en la **zona fasciculada,** con menores cantidades producidas en la zona reticular. Así, la zona fasciculada contiene todas las enzimas requeridas para convertir el colesterol en cortisol: colesterol desmolasa, que convierte el colesterol a pregnenolona; 17α-hidroxilasa, que hidroxila la pregnenolona para formar 17-hidroxipregnenolona; 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte la 17-hidroxipregnenolona en 17-hidroxiprogesterona, y 21β-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa, que hidroxilan en C11 y C21 para producir el producto final (cortisol). Es interesante señalar que algunas etapas de la vía biosintética del cortisol pueden producirse en un orden diferente; por ejemplo, puede producirse la hidroxilación en C17 antes o después de la acción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

El cortisol no es el único esteroide de la vía con actividad glucocorticoide; la **corticosterona** también es un glucocorticoide. Por ejemplo, si se bloquea la etapa de la 17α-hidroxilasa, la zona fasciculada aún puede producir corticosterona sin efecto perjudicial. Así, el cortisol no es absolutamente necesario para mantener la vida mientras se siga sintetizando corticosterona. Los bloqueos en las etapas de la colesterol desmolasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 21β-hidroxilasa o 11β-hidroxilasa son devastadores porque previenen la producción de cortisol *y* de corticosterona; en estos casos, sin un tratamiento de reposición hormonal apropiado, se producirá la muerte del individuo.

La metirapona y el ketoconazol son fármacos que inhiben la biosíntesis de glucocorticoides. La **metirapona** inhibe la 11β-hidroxilasa, la última etapa en la síntesis del cortisol. El **ketoconazol** inhibe varias etapas en la vía, incluida la colesterol desmolasa, la primera etapa.

♦ **Mineralocorticoides (aldosterona).** El principal mineralocorticoide del organismo es la **aldosterona,** que es sintetizada sólo en **zona glomerular.** Las etapas requeridas para convertir el colesterol a corticosterona son idénticas a las de la zona fasciculada, y la adición de **aldosterona sintasa** en la zona glomerular convierte la corticosterona en aldosterona. La zona glomerular *no* produce glucocorticoides por dos razones: (1) La corticosterona (un glucocorticoide) es convertido a aldosterona porque esta zona contiene aldosterona sintasa, y (2) la zona glomerular carece de 17α-hidroxilasa y, por tanto, es incapaz de producir cortisol a partir de la progesterona.

La aldosterona no es el único esteroide con actividad mineralocorticoide; la **11-desoxicorticosterona (DOC)** y la **corticosterona** tienen también actividad mineralocorticoide. Así, si la vía mineralocorticoide está bloqueada *por debajo del nivel de la DOC* (p. ej., ausencia de 11β-hidroxilasa o de aldosterona sintasa), se continuarán produciendo mineralocorticoides. Sin embargo, si la vía queda bloqueada *por encima del nivel de la DOC* (p. ej., ausencia de 21β-hidroxilasa), no se producirán mineralocorticoides.

♦ **Andrógenos suprarrenales (DHEA y androstenediona).** La DHEA y la androstenediona son esteroides androgénicos producidos principalmente por la **zona reticular,** y hay cantidades más pequeñas que son producidas en la zona fasciculada. Estos compuestos tienen una débil actividad androgénica, pero en los testículos se convierten a testosterona, un andrógeno más potente. Los precursores para los andrógenos suprarrenales son la 17-hidroxipregnenolona y la 17-hidroxiprogesterona, que son convertidos a andrógenos por eliminación de la cadena lateral C20,21. En los hombres, los andrógenos suprarrenales tienen escasa significación; los testículos producen su propia testosterona a partir del colesterol y no requieren los precursores suprarrenales (v. cap. 10). Sin embargo, en las mujeres la corteza suprarrenal es la principal fuente de compuestos androgénicos.

Los andrógenos suprarrenales tienen un grupo cetona en C17 que los distingue del cortisol, la aldosterona y la testosterona. (El cortisol y la aldosterona tienen cadenas laterales en C17. La testosterona tiene un grupo hidroxilo en C17.) Por ello, los andrógenos suprarrenales reciben la denominación de **17-cetosteroides,** que pueden ser determinados en la orina.

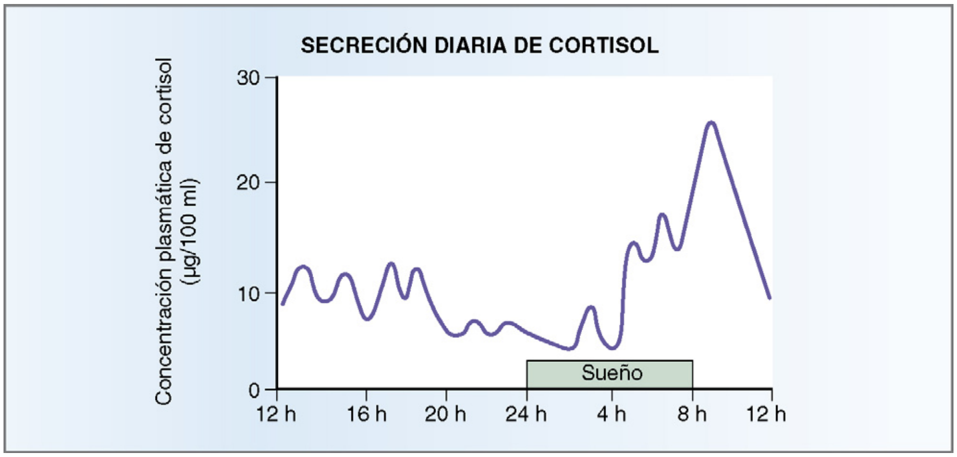


Figura 9-23 **Patrón circadiano de la secreción de cortisol.**

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES

Como se ha comentado antes, la síntesis y la secreción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal depende de la estimulación de la colesterol desmolasa (la primera etapa) por la **ACTH.** En ausencia de ACTH, cesa la biosíntesis de hormonas esteroideas suprarrenocorticales. En consecuencia, surgen dos preguntas: *¿Qué regula la secreción de ACTH? ¿Qué factores reguladores especiales controlan las funciones de las zonas reticular, fasciculada y glomerular?*

- La **zona fasciculada,** que secreta principalmente glucocorticoides, se halla bajo el exclusivo control del eje hipotalámico-hipofisario. La hormona hipotalámica es la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona de la hipófisis anterior es la ACTH.
- La **zona reticular,** que secreta principalmente andrógenos suprarrenales, se halla también bajo el control del eje hipotalámico-hipofisario, aunque, además, se ha propuesto un control adicional independiente.
- La **zona glomerular,** que secreta mineralocorticoides, depende de la ACTH para la primera etapa de la biosíntesis de esteroides, pero de otro modo está controlada por el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona.

Se comentará en conjunto el control de las zonas fasciculada y reticular, y aparte el control de la zona glomerular.

Regulación de la secreción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales

Una característica impresionante de la regulación de la secreción de cortisol es su naturaleza **pulsátil** y su patrón **circadiano** (diario) (fig. 9-23). El perfil diario de las concentraciones de cortisol en sangre se caracteriza por un promedio de 10 picos secretores durante un período de 24 h. Las menores tasas de secreción se producen durante las horas del anochecer e inmediatamente después de quedarse dormido (p. ej., medianoche), y las mayores tasas de secreción se producen inmediatamente antes de despertarse por la mañana (p. ej., 8 de la mañana). El principal pico de la secreción de cortisol antes de despertarse da cuenta de la mitad de la secreción diaria total de cortisol. Otros esteroides suprarrenales (p. ej., andrógenos suprarrenales) son secretados con unos patrones de pico circadiano similares. La secreción de ACTH muestra también el mismo patrón circadiano; de hecho, es el patrón de la secreción de ACTH el que dirige el patrón circadiano de la secreción de hormonas esteroides.

La secreción de glucocorticoides por la zona fasciculada está regulada exclusivamente por el **eje hipotalámico-hipofisario** (fig. 9-24). La CRH es secretada por el hipotálamo y actúa sobre las células corticotrofas de la hipófisis anterior para producir la secreción de ACTH. A su vez, la ACTH actúa sobre las células de la corteza suprarrenal para estimular la síntesis y la secreción de hormonas suprarrenocorticales.

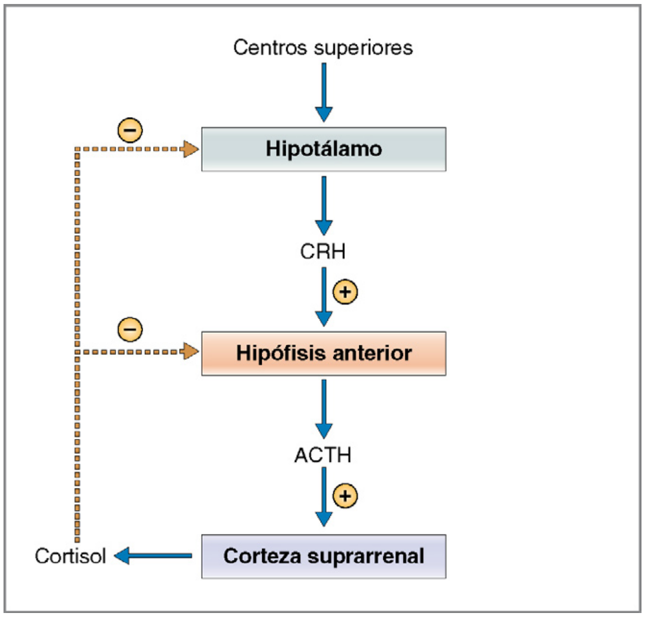


Figura 9-24 **Regulación de la secreción de cortisol.** ACTH, hormona adrenocorticotropa; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

- La **CRH** es un polipéptido que contiene 41 aminoácidos. Es secretada por las células de los núcleos paraventriculares del hipotálamo. Al igual que otras hormonas hipotalámicas que actúan sobre la adenohipófisis, la CRH viaja hasta la hipófisis en la sangre portal hipotalámico-hipofisaria. En el lóbulo anterior, actúa sobre las células corticotrofas mediante un mecanismo de adenilil ciclasa/AMPc para provocar la secreción de ACTH al torrente circulatorio.

- La **ACTH,** la hormona de la adenohipófisis, tiene varios efectos sobre la corteza suprarrenal. Los efectos inmediatos de la ACTH son estimular la transferencia de colesterol almacenado a las mitocondrias, estimular la unión del colesterol al citocromo P-450, y activar la colesterol desmolasa. Los efectos de la ACTH a largo plazo incluyen la estimulación de la transcripción de los genes del citocromo P-450 y la adrenodoxina, y una regulación por incremento de los receptores de ACTH. Los efectos crónicos de concentraciones elevadas de ACTH incluyen la hipertrofia y la hiperplasia de las células de la corteza suprarrenal, mediadas por factores de crecimiento locales (p. ej., IGF-2).

  Como se ha comentado, la ACTH tiene un patrón secretor **pulsátil** y **circadiano** que gobierna un patrón paralelo de la secreción de cortisol. El pico nocturno de ACTH (es decir, el que precede al despertarse) es gobernado, a su vez, por un pico en la secreción de CRH. El «reloj interno» que gobierna el patrón circadiano puede cambiarse al alternar el ciclo de sueño-vigilia (p. ej., variando el momento de ir a dormir y de despertarse). El patrón circadiano queda abolido por el coma, la ceguera o la exposición constante a la luz o a la oscuridad.

- El cortisol ejerce una **retroalimentación negativa** en tres puntos en el eje hipotalámico-hipofisario. (1) El cortisol inhibe directamente la secreción de CRH del hipotálamo. (2) El cortisol inhibe indirectamente la secreción de CRH por efectos sobre las neuronas del hipocampo, que hacen sinapsis en el hipotálamo. (3) El cortisol inhibe la acción de la CRH sobre la hipófisis anterior, lo que da lugar a inhibición de la secreción de ACTH. Así, la *deficiencia* crónica de cortisol lleva a la estimulación del eje CRH-ACTH y a un aumento de las concentraciones de ACTH; el *exceso* crónico de cortisol lleva a la inhibición (supresión) del eje CRH-ACTH y a disminución de las concentraciones de ACTH.

- La **prueba de supresión con dexametasona** se basa en los efectos de retroalimentación negativa del cortisol sobre el eje CRH-ACTH. La dexametasona es un glucocorticoide con todas las acciones del cortisol, incluido el efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH. Cuando se administra una dosis baja de dexametasona a una **persona sana,** inhibe (o «suprime») la secreción de ACTH, igual que hace el cortisol, el glucocorticoide natural. La menor concentración de ACTH causa entonces una menor secreción de cortisol, que se determina en la prueba. El principal uso de la prueba de supresión con dexametasona es en las personas con **hipercortisolismo** (elevadas concentraciones de cortisol). Se utiliza la prueba para determinar si el hipercortisolismo se debe a un tumor secretor de ACTH o a un tumor secretor de cortisol de la corteza suprarrenal. Si la causa del hipercortisolismo es un **tumor secretor de ACTH** de la adenohipófisis, una dosis baja de dexametasona no suprime la secreción de cortisol, pero sí lo hace una dosis alta de dexametasona. (La secreción de ACTH por el tumor es menos sensible a la retroalimentación negativa por los glucocorticoides que el tejido normal de la adenohipófisis.) Si la causa del hipercortisolismo es un **tumor de la corteza suprarrenal,** ni las dosis bajas de dexametasona ni las altas suprimen la secreción de cortisol. (La secreción por el tumor de cortisol es autónoma y no se afecta por los cambios en la concentración de ACTH.)

Además del control por retroalimentación negativa por el eje CRH-ACTH, otros factores alteran la secreción de ACTH y de cortisol (tabla 9-10). Muchos de estos factores alteran la secreción de ACTH por los efectos de centros cerebrales superiores sobre el hipotálamo.

Regulación de la secreción de aldosterona

La regulación de la secreción de aldosterona por la zona glomerular es diferente a la regulación del cortisol y de los andrógenos suprarrenales. De modo natural, la ACTH sigue siendo esencial en este proceso porque estimula la colesterol desmolasa, la primera etapa en la vía biosintética. (Así, la ACTH tiene un efecto tónico sobre la secreción de aldosterona.) Al igual que las otras hormonas esteroides suprarrenales, la aldosterona sigue un patrón circadiano, en el que las concentraciones más bajas se producen a medianoche y las mayores, inmediatamente antes de despertarse. Sin embargo, la regulación primaria de la secreción de aldosterona se produce no por la ACTH, sino por cambios en el volumen del LEC por medio del sistema renina-angiotensina II-aldosterona y por cambios en la concentración de potasio en sangre (K^+).

Tabla 9-10 Factores que afectan a la secreción de ACTH

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Disminución de las concentraciones de cortisol en sangre	Aumento de las concentraciones de cortisol en sangre
Transición del sueño a vigilia	Opioides
Estrés; hipoglucemia; cirugía; traumatismo	Somatostatina
Trastornos psiquiátricos	
ADH	
Agonistas α-adrenérgicos	
Antagonistas β-adrenérgicos	
Serotonina	

- **Renina-angiotensina II-aldosterona.** El principal control de la secreción de aldosterona se realiza mediante el sistema renina-angiotensina II-aldosterona. El mediador de esta regulación es la **angiotensina II,** que aumenta la síntesis y la secreción de aldosterona al estimular la colesterol desmolasa y la aldosterona sintasa, la primera y la última etapa de la vía (v. fig. 9-22). En la zona glomerular, la angiotensina II se une a los receptores que están acoplados a la fosfolipasa C por medio de una proteína G_q. De este modo, los segundos mensajeros para la acción de la angiotensina II son IP_3/Ca^{2+}.

  En el capítulo 4 se describe la regulación del eje renina-angiotensina II-aldosterona. En pocas palabras, una disminución en el volumen del LEC (p. ej., por hemorragia o por reducción de Na^+) produce una disminución en la presión de perfusión renal, que aumenta la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón. La enzima **renina** cataliza la conversión del angiotensinógeno a angiotensina I, que es inactiva. La **enzima convertidora de la angiotensina (ACE)** cataliza la conversión de angiotensina I a **angiotensina II,** que, a continuación, actúa sobre la zona glomerular para estimular la síntesis de **aldosterona.**

  A la luz del papel de la aldosterona en el mantenimiento del volumen del LEC, es lógico el control de la secreción de aldosterona por el sistema renina-angiotensina II-aldosterona. Por ejemplo, las disminuciones en el volumen del LEC estimulan la secreción de aldosterona, y ésta estimula la reabsorción de Na^+ por el riñón para ayudar a restablecer el contenido de Na^+ en el LEC y su volumen.

- **K^+ sérico.** El otro factor que controla la secreción de aldosterona es la concentración sérica de K^+. El aumento de la concentración sérica de K^+ incrementa la secreción de aldosterona y la disminución reduce la secreción de aldosterona. Por ejemplo, una mayor concentración sérica de K^+ actúa sobre las células suprarrenales despolarizándolas y abriendo los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje. Cuando se abren los canales del Ca^{2+}, aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} y se estimula la secreción de aldosterona. A la vista de la importante función que desempeña la aldosterona en el mantenimiento del equilibrio del K^+, también es lógico el control de la secreción de aldosterona por la concentración sérica de K^+. Por ejemplo, los aumentos en la potasemia estimulan la secreción de aldosterona, y ésta aumenta la secreción de K^+ por el riñón, con lo que la potasemia va reduciéndose hasta la normalidad.

ACCIONES DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES

Los esteroides suprarrenocorticales tienen diversas acciones; éstas se clasifican como glucocorticoide (cortisol), mineralocorticoide (aldosterona) o androgénica (DHEA y androstenediona). Como hormonas esteroideas, estas acciones requieren primero la transcripción del ADN, la síntesis de ARNm específicos y la inducción de la síntesis de nuevas proteínas. Estas nuevas proteínas confieren especificidad a las acciones hormonales esteroides en los tejidos diana (tabla 9-11).

Acciones de los glucocorticoides

Los glucocorticoides son esenciales para la vida. Si se extirpa la corteza suprarrenal o si no funciona, se han de administrar glucocorticoides por vía exógena o, de lo contrario, el individuo morirá. Las acciones de los glucocorticoides (p. ej., cortisol) son esenciales para la gluconeogénesis,

Tabla 9-11 Acciones de los esteroides suprarrenocorticales

Acciones de los glucocorticoides	Acciones de los mineralocorticoides	Acciones de los andrógenos suprarrenales
Aumentan la gluconeogénesis Aumentan la proteólisis (catabólica) Aumentan la lipólisis Disminuyen la utilización de glucosa Disminuyen la sensibilidad a la insulina Inhiben la respuesta inflamatoria Suprimen la respuesta inmunitaria Aumentan la sensibilidad vascular a las catecolaminas Inhiben la formación ósea Aumentan la filtración glomerular Disminuyen el sueño REM	Aumentan la reabsorción de Na^+ Aumentan la secreción de K^+ Aumentan la secreción de H^+	Mujeres: estimulan el crecimiento del vello púbico y axilar; estimulan la libido Hombres: igual que la testosterona

para la sensibilidad vascular a las catecolaminas, para la supresión de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, y para la modulación de la función del SNC.

- **Estimulación de la gluconeogénesis.** Una acción principal del cortisol es promover la gluconeogénesis y almacenar el glucógeno. Globalmente, los efectos del cortisol son **catabólicos** y **diabetogénicos.** El cortisol afecta al metabolismo de las proteínas, grasas e hidratos de carbono de modo coordinado para aumentar la síntesis de glucosa como sigue: el cortisol aumenta el catabolismo proteico en el músculo y disminuye la síntesis de nuevas proteínas, proporcionando así más aminoácidos al hígado para la gluconeogénesis. Además, aumenta la lipólisis, que proporciona glicerol adicional al hígado para la gluconeogénesis. Por último, el cortisol disminuye la utilización de glucosa por los tejidos y disminuye la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo. Los glucocorticoides son esenciales para la **supervivencia durante el ayuno** porque estimulan estas rutas neoglucogénicas. En el hipocortisolismo (p. ej., insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Addison), hay hipoglucemia. En el hipercortisolismo (p. ej., síndrome de Cushing), hay hiperglucemia.

- **Efectos antiinflamatorios.** El cortisol tiene tres acciones que interfieren en la respuesta inflamatoria del organismo al traumatismo y a los irritantes. (1) El cortisol induce la síntesis de **lipocortina,** un inhibidor de la enzima fosfolipasa A_2. La fosfolipasa A_2 libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana y proporciona el precursor para las prostaglandinas y los leucotrienos que median en la respuesta inflamatoria. Por consiguiente, este componente del efecto antiinflamatorio del cortisol se basa en la inhibición de la síntesis del precursor de las prostaglandinas y leucotrienos. (2) El cortisol inhibe la producción de **interleuquina-2 (IL-2)** y la proliferación de linfocitos T. (3) El cortisol inhibe la liberación de **histamina** y **serotonina** de las células cebadas y plaquetas.

- **Supresión de la respuesta inmunitaria.** Como se ha señalado antes, el cortisol inhibe la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos T, que también son fundamentales para la inmunidad celular. Se pueden administrar glucocorticoides exógenos con propósitos terapéuticos para suprimir la respuesta inmunitaria y prevenir el rechazo de los órganos trasplantados.

- **Mantenimiento de la sensibilidad vascular a las catecolaminas.** El cortisol es necesario para mantener la presión sanguínea normal y desempeña un papel permisivo en las arteriolas regulando por incremento los receptores α_1-adrenérgicos. De este modo, se requiere el cortisol para la respuesta vasoconstrictora de las arteriolas a las catecolaminas. En el hipocortisolismo hay hipotensión; en el hipercortisolismo, hipertensión.

- **Inhibición de la formación ósea.** El cortisol inhibe la formación ósea al disminuir la síntesis del colágeno de tipo I, el principal componente de la matriz ósea, disminuye la producción de osteoblastos y la absorción intestinal de Ca^{2+}.

- **Aumentos en la filtración glomerular.** El cortisol aumenta la filtración glomerular causando vasodilatación de las arteriolas aferentes, aumentando así el flujo de sangre renal y la filtración glomerular.

- **Efectos sobre el SNC.** Los receptores de glucocorticoides se encuentran en el cerebro, sobre todo en el sistema límbico. El cortisol disminuye la duración del sueño REM, aumenta el sueño de ondas lentas y el tiempo de vigilia. (Recuérdese que los picos más importantes de ACTH y cortisol se producen inmediatamente antes de despertarse.)

Acciones de los mineralocorticoides

Las acciones de los mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) se describen en detalle en el capítulo 6. En pocas palabras, la aldosterona tiene tres acciones sobre la porción final del túbulo distal y los túbulos colectores del riñón: aumenta la **reabsorción de Na^+,** la **secreción de K^+** y la de **H^+.** Sus efectos sobre la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ se ejercen sobre las células principales, y su efecto sobre la secreción de H^+, sobre las células intercaladas α. Así, cuando las concentraciones de aldosterona están aumentadas (p. ej., por un tumor secretor de aldosterona), se incrementan la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ y la de H^+. Estos cambios en el transporte renal dan lugar a una expansión del volumen del LEC e hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Por el contrario, cuando están las concentraciones de aldosterona están reducidas (p. ej., por insuficiencia suprarrenal), disminuyen la reabsorción de Na^+, la secreción de K^+ y la de H^+. Estos cambios producen contracción del volumen del LEC e hipotensión, hiperpotasemia y acidosis metabólica.

Surge un «problema» respecto a las acciones de los mineralocorticoides en sus tejidos diana (es decir, túbulo distal final y túbulos colectores del riñón). Es decir, la afinidad de los receptores de mineralocorticoides para el cortisol es, sorprendentemente, tan alta como su afinidad por la aldosterona. Dado que las concentraciones de cortisol en sangre son mucho mayores que las concentraciones en sangre de aldosterona, parece que el cortisol abrumaría y dominaría los receptores de los mineralocorticoides. ¿De qué modo reconocerían los riñones que hay un cambio en la concentración de aldosterona y que se precisan las acciones de los mineralocorticoides? El «problema» lo solucionan las propias células renales, que contienen la enzima **11β-hidroxisteroide deshidrogenasa,** que convierte el cortisol en cortisona; a diferencia del cortisol, la cortisona tiene una afinidad muy baja por los receptores de los mineralocorticoides. De este modo, el cortisol es inactivado en los tejidos diana de los mineralocorticoides. Esta solución única permite que las células renales «vean» cambios en las concentraciones en sangre de aldosterona y no se vean eclipsadas por las elevadas concentraciones en sangre de cortisol. Esta inactivación del cortisol en los tejidos diana de los mineralocorticoides explica también por qué cuando las concentraciones sanguíneas de cortisol son elevadas, el cortisol tiene sólo una débil acción mineralocorticoide (a pesar de su alta afinidad por los receptores de mineralocorticoides).

Acciones de los andrógenos suprarrenales

La corteza suprarrenal produce los compuestos androgénicos DHEA y androstenediona, que son convertidos a testosterona en los testículos. En los hombres, los andrógenos desempeñan sólo una pequeña función porque la síntesis de novo de testosterona a partir del colesterol en los testículos es muy superior a la síntesis a partir de los precursores androgénicos de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, los andrógenos de la suprarrenal son los *principales* andrógenos en las mujeres, y son responsables del desarrollo del vello púbico y axilar, así como de la libido.

En afecciones como el **síndrome suprarrenogenital,** en el que aumenta la síntesis de andrógenos suprarrenales, las elevadas concentraciones de DHEA y de androstenediona llevan a la masculinización en las mujeres, el rápido desarrollo del vello axilar y púbico y la supresión de la función gonadal, tanto en hombres como en mujeres. Igualmente, en los síndromes suprarrenogenitales, hay un aumento de las concentraciones urinarias de **17-cetosteroides** debido a una hiperproducción de andrógenos suprarrenales.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Los trastornos que afectan a la corteza suprarrenal se caracterizan por un exceso o una deficiencia de hormonas de la corteza suprarrenal. Al evaluar la fisiopatología de estos trastornos, es útil considerar los siguientes aspectos:

1. *¿Cuáles son los síntomas y los signos? ¿Están en línea con un exceso o con una deficiencia de una o de más hormonas de la corteza suprarrenal?* Se pueden utilizar los efectos fisiológicos normales de cada una de las hormonas suprarrenocorticales para predecir los efectos de un exceso o de una deficiencia hormonal (v. tabla 9-11). Se citan aquí algunos ejemplos.

   El **cortisol** promueve la gluconeogénesis y, por consiguiente, un exceso en las concentraciones de cortisol produce hiperglucemia; la deficiencia de cortisol produce hipoglucemia durante el ayuno. La **aldosterona** genera el aumento de la secreción de K^+ por las células principales renales; así, un exceso de aldosterona aumenta la secreción de K^+ y produce hipopotasemia, y la deficiencia de aldosterona hace disminuir la secreción de K^+ y causa hiperpotasemia. La aldosterona también produce un aumento en la reabsorción de Na^+ por las células principales; así, un exceso de aldosterona produce la expansión de volumen del LEC e hipertensión, y la deficiencia de aldosterona produce la contracción del volumen del LEC e hipotensión. Dado que los **andrógenos suprarrenales** tienen efectos similares a la testosterona, un exceso en su producción da lugar a masculinización en las mujeres (p. ej., hirsutismo); las deficiencias de andrógenos suprarrenales causan pérdida del vello púbico y axilar y a disminución de la libido en mujeres.

2. *¿Cuál es la etiología del trastorno?* Los trastornos de la corteza suprarrenal pueden estar causados por un defecto primario en la corteza suprarrenal *o* por un defecto primario en el eje hipotalámico-hipofisario. O, en el caso de la aldosterona, el defecto puede localizarse en el eje renina-angiotensina II. Por ejemplo, los síntomas compatibles con la hiperproducción de una hormona suprarrenocortical (p. ej., hipercortisolismo) pueden estar causados por un defecto *primario* en la corteza suprarrenal. O bien pueden estar causados por un defecto primario en la adenohipófisis o en el hipotálamo, que después produce un efecto *secundario* en la corteza suprarrenal. Puede no deducirse la etiología del trastorno hasta que se determinen las concentraciones en sangre de CRH y ACTH y se evalúe la regulación por retroalimentación del eje CRH-ACTH.

   En relación con los trastornos causados por deficiencias enzimáticas en la vía biosintética de las hormonas esteroideas, se pueden visualizar las vías para predecir los efectos de un bloqueo de una enzima dada (v. fig. 9-22). Por ejemplo, una mujer con masculinización tiene también síntomas compatibles con deficiencia de aldosterona (p. ej., hiperpotasemia) y deficiencia de cortisol (p. ej., hipoglucemia). Esta constelación de síntomas sugiere que hay un bloqueo enzimático que impide la síntesis de todos los mineralocorticoides y de todos los glucocorticoides (p. ej., deficiencia de 21β-hidroxilasa). Debido al bloqueo, los productos intermedios esteroideos son «desviados» hacia la producción de andrógenos y el aumento en las concentraciones de andrógenos suprarrenales produce masculinización.

   Para comprender la fisiopatología de la corteza suprarrenal, se puede utilizar la vía biosintética de la figura 9-22 en combinación con las acciones de las hormonas esteroides enumeradas en la tabla 9-11. En la tabla 9-12 se resumen las características de cada uno de los trastornos.

Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison o **insuficiencia suprarrenal primaria** está causada habitualmente por la destrucción autoinmunitaria de todas las zonas de la corteza suprarrenal (cuadro 9-2). En esta enfermedad, hay una disminución de la síntesis de todas las hormonas suprarrenocorticales, lo que da lugar a la disminución de las concentraciones en sangre de cortisol, aldosterona y andrógenos suprarrenales. Los síntomas de la enfermedad de Addison pueden ser anticipados a tenor de los efectos fisiológicos conocidos de estas hormonas. La pérdida de glucocorticoides (cortisol) produce hipoglucemia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y debilidad. La pérdida de mineralocorticoides (aldosterona) produce hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipotensión (por

Tabla 9-12 Fisiopatología de la corteza suprarrenal

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Concentraciones de ACTH	Tratamiento
Enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenocortical primaria)	Hipoglucemia Anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos Debilidad Hipotensión Hiperpotasemia Acidosis metabólica Disminución del vello púbico y axilar en las mujeres Hiperpigmentación	Aumento (efecto de retroalimentación negativa de la disminución de cortisol)	Reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides
Síndrome de Cushing (p. ej., hiperplasia suprarrenal primaria)	Hiperglucemia Atrofia muscular Obesidad central Cara redonda, grasa supraclavicular, jiba de búfalo Osteoporosis Estrías Virilización y trastornos menstruales en las mujeres Hipertensión	Disminuida (efecto de retroalimentación negativa del aumento de cortisol)	Ketoconazol Metirapona
Enfermedad de Cushing (exceso de ACTH)	Igual que síndrome de Cushing (v. antes)	Aumentado	Extirpación quirúrgica de tumor secretor de ACTH
Síndrome de Conn (tumor secretor de aldosterona)	Hipertensión Hipopotasemia Alcalosis metabólica Disminución de las concentraciones de renina	—	Antagonista de aldosterona (p. ej., espironolactona) Cirugía
Deficiencia de 21β-hidroxilasa	Virilización en mujeres Aceleración temprana del crecimiento longitudinal Aparición precoz del vello púbico y axilar Síntomas de deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides	Aumentada (efecto de retroalimentación negativa de la disminución de cortisol)	Reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides
Deficiencia de 17α-hidroxilasa	Ausencia de vello púbico y axilar en mujeres Síntomas de deficiencia de glucocorticoides Síntomas de exceso de mineralocorticoides	Aumentado (efecto de retroalimentación negativa de la disminución de cortisol)	Reposición de glucocorticoides Antagonista de aldosterona (p. ej., espironolactona)

disminución del volumen del LEC). En las mujeres, la pérdida de andrógenos suprarrenales, DHEA y androstenediona, da lugar a la disminución del vello púbico y axilar y a una libido disminuida.

La enfermedad de Addison se caracteriza también por **hiperpigmentación de la piel,** sobre todo de los codos, las rodillas, los lechos ungueales, los pezones, las areolas y las cicatrices recientes. La hiperpigmentación es el resultado del **aumento de las concentraciones de ACTH** (que contiene el fragmento α-MSH). Por consiguiente, la hiperpigmentación aporta un indicio importante de la etiología de la enfermedad de Addison: las concentraciones de ACTH han de estar elevadas, no bajas, y la causa del hipocortisolismo *no* ha de ser un defecto primario de la secreción de ACTH a partir de la adenohipófisis. Más bien, el hipocortisolismo de la enfermedad de Addison ha de ser un defecto primario en la propia corteza suprarrenal (es decir, insuficiencia suprarrenal primaria), con unas concentraciones de cortisol bajas que producen una mayor secreción de ACTH por retroalimentación negativa (v. fig. 9-24).

El tratamiento de la enfermedad de Addison incluye reposición con glucocorticoides y mineralocorticoides.

CUADRO 9-2 Fisiología clínica: enfermedad de Addison

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 45 años es ingresada en el hospital con historia de debilidad progresiva y pérdida de peso, náuseas ocasionales y pigmentación oscura de la piel. La exploración física muestra una paciente delgada, con pliegues cutáneos de color oscuro y disminución del vello axilar y púbico. La presión sanguínea es de 120/80 en decúbito supino y de 106/50 en bipedestación. Frecuencia del pulso de 100 lat./min en decúbito supino y de 120 lat./min en bipedestación. Las pruebas de laboratorio proporcionan los siguientes valores:

Suero	**Orina**
[Na$^+$], 120 mEq/l	Na$^+$, aumentado
[K$^+$], 5,8 mEq/l	K$^+$, disminuido
[HCO3$^-$], 120 mEq/l	pH, aumentado
Osmolaridad, 254 mOsm/l	Osmolaridad, 450 mOsm/l

Los gases en sangre arterial son compatibles con acidosis metabólica. El nitrógeno ureico (BUN) en sangre y la creatinina sérica están aumentados. La glucemia es de baja a normal, y se vuelve hipoglucémica durante el ayuno. Las concentraciones séricas de ACTH están elevadas. La prueba de estimulación con ACTH muestra una respuesta «plana» de cortisol (es decir, la corteza suprarrenal *no respondió* a la ACTH).

La mujer es tratada con cortisol, dos veces al día (a primera hora de la mañana y al atardecer) y con fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La mujer tiene insuficiencia suprarrenocortical primaria (enfermedad de Addison) en la que están destruidas todas las capas de la corteza suprarrenal. Ninguna de las hormonas suprarrenocorticales, glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales se secreta en cantidades adecuadas. Unas bajas concentraciones en sangre de cortisol (por mecanismos de retroalimentación negativa) provocan en consecuencia una mayor secreción de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis. Los valores anormales en suero y orina de la paciente, la hipotensión ortostática, la hipoglucemia, la disminución del vello corporal y la hiperpigmentación pueden explicarse por las menores concentraciones en sangre de esteroides suprarrenocorticales como sigue:

La paciente tiene un aumento de la concentración de [K$^+$] en suero (hiperpotasemia) y acidosis metabólica. Simultáneamente, la excreción urinaria de K$^+$ está disminuida y el pH de la orina está aumentado. Estas alteraciones del K$^+$ y del equilibrio acidobásico están causadas por la pérdida de la hormona suprarrenocortical aldosterona. Normalmente, la aldosterona estimula la secreción de K$^+$ y H$^+$ en el túbulo distal renal y en el conducto colector. Por consiguiente, cuando hay deficiencia de aldosterona, el riñón secreta cantidades inadecuadas de K$^+$ y H$^+$, elevando sus respectivas concentraciones en sangre y causando hiperpotasemia y acidosis metabólica. (En consonancia, la excreción de K$^+$ y H$^+$ en orina está reducida.)

Cuando la paciente cambia de la posición de supino a bipedestación, la presión sanguínea disminuye y la frecuencia del pulso aumenta. La hipotensión ortostática (la disminución de la presión sanguínea en bipedestación) se explica por una deficiencia de aldosterona y de cortisol. Además de sus efectos sobre la secreción de K$^+$ y H$^+$, la aldosterona estimula la reabsorción renal de Na$^+$. Cuando la aldosterona es deficiente, hay una reabsorción renal inadecuada de Na$^+$, lo que da lugar a una disminución del contenido de Na$^+$, disminución del volumen del LEC y del volumen de sangre, y disminución de la presión arterial (especialmente en bipedestación). La falta de cortisol contribuye a la hipotensión al reducir la sensibilidad vascular a las catecolaminas. La mayor frecuencia del pulso en bipedestación refleja la respuesta del reflejo barorreceptor a esta disminución ortostática en la presión sanguínea. Un componente de la respuesta del reflejo barorreceptor es un aumento de la frecuencia cardíaca, que intenta restablecer la presión sanguínea a los valores normales. El aumento del BUN y de la creatinina sérica de la mujer reflejan una disminución del filtrado glomerular, lo que está en consonancia con una disminución del volumen ECF (es decir, azoemia prerrenal).

La hiponatremia y la menor osmolaridad sérica de la paciente son secundarias a la disminución del volumen del LEC. Cuando disminuye el volumen del LEC en un 10% o más, se ve estimulada la secreción de ADH. A continuación, la ADH circula hasta el riñón, estimulando la reabsorción de agua, como se refleja por la orina hiperosmótica. El agua reabsorbida es añadida a los líquidos corporales y los diluye, como se refleja en la hiponatremia y en la menor osmolaridad. La ADH secretada bajo estas condiciones hipovolémicas es muy apropiada para el estado de volumen de la paciente, pero es inapropiada para la osmolaridad sérica.

La hipoglucemia, las náuseas, la pérdida de peso y la debilidad están causadas por una deficiencia de glucocorticoides. El menor contenido de Na$^+$ corporal y la disminución del volumen del LEC contribuyen también a la pérdida de peso porque un gran porcentaje del peso corporal es agua.

La hiperpigmentación es consecuencia de la retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior por las bajas concentraciones de cortisol en sangre. Las menores concentraciones de cortisol estimulan la secreción de ACTH, que contiene el fragmento α-MSH. Cuando las concentraciones de ACTH en sangre son elevadas, como en la enfermedad de Addison, el componente α-MSH de la molécula produce un oscurecimiento de la pigmentación cutánea.

La paciente tiene menor cantidad de vello púbico y axilar debido a la pérdida de andrógenos suprarrenales, DHEA y androstenediona. (En las mujeres, los andrógenos suprarrenales son la principal fuente de andrógenos.)

TRATAMIENTO. El tratamiento de esta paciente consiste en la reposición de las hormonas esteroides suprarrenocorticales ausentes, que son necesarias para la vida. Se le administra un mineralocorticoide sintético (fludrocortisona) y un glucocorticoide (cortisol). El cortisol se administra dos veces al día, una gran dosis al comienzo por la mañana y una dosis más pequeña al final de la tarde, para estimular el patrón circadiano normal de la secreción de cortisol.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Las afecciones de insuficiencia suprarrenal secundaria aparecen cuando hay una CRH insuficiente (infrecuente) o de ACTH insuficiente (como consecuencia de la incapacidad de las corticotrofas de la adenohipófisis para secretar ACTH). En cualquier caso, hay una disminución de ACTH, que luego disminuye la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. La deficiencia de cortisol produce entonces muchos de los síntomas que aparecen en la insuficiencia suprarrenal primaria (p. ej., hipoglucemia). Sin embargo, hay varias distinciones entre la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria: (1) En la insuficiencia suprarrenal secundaria, las concentraciones de ACTH son bajas, no altas. (2) En la insuficiencia suprarrenal secundaria, las concentraciones de aldosterona suelen ser normales porque la síntesis de aldosterona por la zona glomerular requiere sólo unas concentraciones tónicas de ACTH. Si las concentraciones de aldosterona son normales, no hay hiperpotasemia, acidosis metabólica ni contracción del LEC. (3) En la insuficiencia suprarrenal secundaria, no se produce hiperpigmentación porque las concentraciones de ACTH (que contiene el fragmento α-MSH) son bajas, no altas como ocurre en la enfermedad de Addison.

Síndrome de Cushing

El **síndrome de Cushing** es el resultado de un exceso crónico de glucocorticoides. Puede estar causado por una hiperproducción espontánea de cortisol por la corteza suprarrenal o por la administración de dosis farmacológicas de glucocorticoides exógenos. La **enfermedad de Cushing** es una entidad distinta, caracterizada también por un exceso de glucocorticoides, cuya causa es la hipersecreción de ACTH a partir de un adenoma hipofisario, lo que hace que la corteza suprarrenal secrete un exceso de cortisol.

Los síntomas del síndrome o de la enfermedad de Cushing son el resultado de una cantidad excesiva de glucocorticoides y de andrógenos de origen suprarrenal (fig. 9-25). El exceso de cortisol provoca hiperglucemia, aumento de la proteólisis y pérdida muscular, obesidad central, cara redondeada, grasa supraclavicular, jiba de búfalo, mala cicatrización de las heridas, osteoporosis y estrías (causadas por pérdida del tejido conjuntivo). Se produce hipertensión porque el cortisol tiene una débil actividad mineralocorticoide y porque el cortisol aumenta la sensibilidad de las arteriolas a las catecolaminas (por medio de una regulación por aumento los receptores α_1). El exceso de andrógenos provoca virilización y trastornos menstruales en las mujeres.

El síndrome y la enfermedad de Cushing muestran unas características clínicas similares, pero difieren en las concentraciones en sangre de ACTH. En el *síndrome de Cushing,* el defecto primario radica en la corteza suprarrenal, que produce un exceso de cortisol. En consecuencia, las concentraciones de ACTH son bajas porque las elevadas concentraciones de cortisol retroalimentan la adenohipófisis e inhiben la secreción de ACTH. En la *enfermedad de Cushing,* el defecto primario se localiza en la adenohipófisis, que produce un exceso de ACTH; las concentraciones de ACTH son altas. Tal como se ha descrito, **la prueba de supresión con dexametasona,** en la que se administra un glucocorticoide sintético, puede diferenciar entre ambos trastornos. En el síndrome de Cushing (defecto suprarrenal primario con un eje CRH-ACTH normal), la secreción de cortisol no se suprime por la dexametasona a dosis bajas o altas porque el tumor suprarrenal funciona de modo autónomo. En la enfermedad de Cushing, las secreciones de ACTH y cortisol quedan suprimidas por la dexametasona a dosis elevadas, pero no por la dexametasona en dosis bajas.

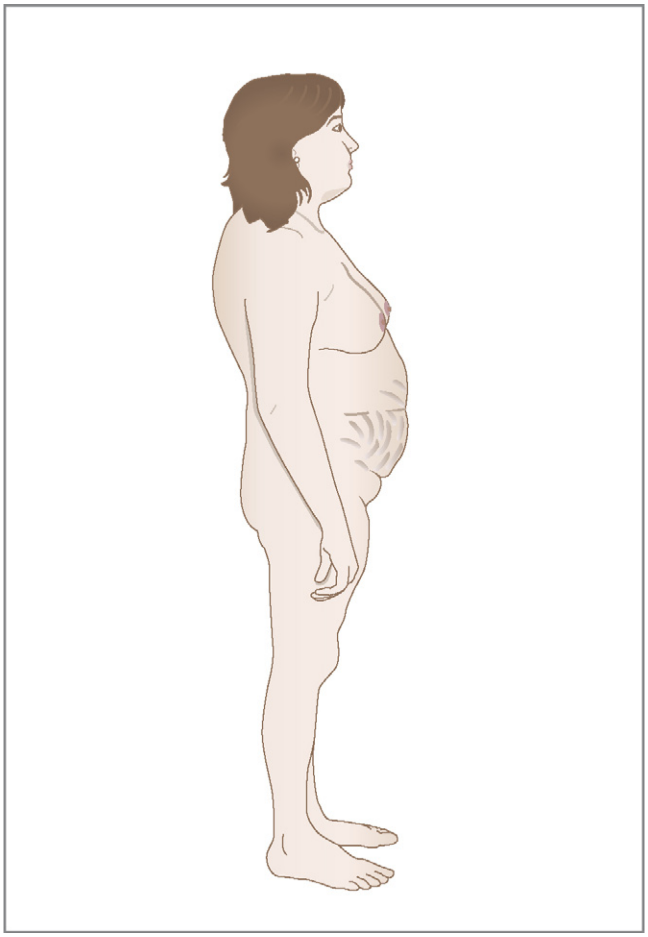


Figura 9-25 **Mujer con enfermedad de Cushing.** Obsérvese la obesidad central, la jiba de búfalo, la atrofia muscular y las estrías.

El tratamiento del síndrome de *Cushing* incluye la administración de fármacos como el **ketoconazol** o la **metirapona,** que bloquean la biosíntesis de hormonas esteroideas. Si el tratamiento farmacológico se muestra ineficaz, puede requerirse una suprarrenalectomía bilateral junto con reposición con hormonas esteroideas. Por su distinta etiología, el tratamiento de la *enfermedad de Cushing* comporta la extirpación quirúrgica del tumor secretor de ACTH.

Síndrome de Conn

El síndrome de Conn o **hiperaldosteronismo primario** está causado por un tumor secretor de aldosterona. Los síntomas del síndrome de Conn se pueden explicar por las acciones fisiológicas conocidas de la aldosterona: reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ y de H^+. Los efectos del exceso de aldosterona son el aumento del volumen del LEC y la hipertensión (por aumento de la reabsorción de Na^+), hipopotasemia (por la mayor secreción de K^+) y alcalosis metabólica (debida a aumento de la secreción de H^+). En el síndrome de Conn, las concentraciones de renina en sangre están reducidas porque el aumento del volumen del LEC (causado por las elevadas concentraciones de aldosterona) aumenta la presión de perfusión renal, que inhibe la secreción de renina. El tratamiento del síndrome de Conn consta de la administración de un antagonista de la aldosterona como la **espironolactona,** seguido de la extirpación quirúrgica del tumor secretor de aldosterona.

Deficiencia de 21β-hidroxilasa

Diversas anomalías congénitas se asocian con defectos enzimáticos en las vías biosintéticas de las hormonas esteroideas. El defecto enzimático más común es la deficiencia de 21β-hidroxilasa, que pertenece a un grupo de trastornos denominados **síndrome suprarrenogenital.** Véase la figura 9-22 para comprender las consecuencias de esta deficiencia enzimática. Sin 21β-hidroxilasa, la corteza suprarrenal es incapaz de convertir la progesterona en 11-desoxicorticosterona (DOC) o de convertir la 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol. En otras palabras, la corteza suprarrenal no sintetiza mineralocorticoides ni glucocorticoides, lo que da lugar a unos síntomas predecibles (tal como se ha comentado antes). Se acumulan los productos intermedios esteroideos *por encima* del bloqueo enzimático y son derivados a la producción de andrógenos suprarrenales, DHEA y androstenediona, que causan virilización en las mujeres. Las concentraciones urinarias de 17-cetosteroides aumentan. Si el defecto está presente en el útero en un feto femenino, el exceso de andrógenos provoca la masculinización de los genitales externos, con un clítoris parecido a un pene y unos labios a modo de escroto. Si no se trata en la infancia, el exceso de andrógenos causa una aceleración del crecimiento longitudinal, aparición temprana de vello púbico y axilar y supresión de la función gonadal. Las concentraciones de ACTH estarán elevadas por la retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis por las bajas concentraciones de cortisol, y estas altas concentraciones de ACTH tendrán un efecto trófico sobre la corteza suprarrenal y producirán hiperplasia suprarrenocortical. (Por ello, la otra denominación de este grupo de trastornos es **hiperplasia suprarrenal congénita**.) El tratamiento de la deficiencia en 21β-hidroxilasa consiste en la reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides.

Deficiencia de 17α-hidroxilasa

Una anomalía congénita menos frecuente en la vía biosintética de las hormonas esteroideas es la deficiencia de 17α-hidroxilasa. Las consecuencias de este defecto difieren de las de la deficiencia de 21β-hidroxilasa. Si se examina la figura 9-22 se observará que, sin 17α-hidroxilasa, no puede convertirse la pregnenolona en 17-hidroxipregnenolona y la progesterona no puede ser convertida en 17-hidroxiprogesterona. Como consecuencia, no se producirán ni glucocorticoides ni andrógenos suprarrenales por la corteza suprarrenal. La ausencia de cortisol producirá unos efectos predecibles (p. ej., hipoglucemia) y la ausencia de andrógenos suprarrenales dará lugar a la falta de vello púbico y axilar en las mujeres. En este trastorno, se acumulan productos intermedios esteroideos a la *izquierda* del bloqueo enzimático que se desviarán hacia la síntesis de mineralocorticoides; habrá un exceso de producción de 11-desoxicorticosterona y de corticosterona, ambas con actividad mineralocorticoide. Las elevadas concentraciones resultantes de mineralocorticoides causarán hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Es interesante señalar que las concentraciones de la propia aldosterona se encuentran en realidad *reducidas* en la deficiencia de 17α-hidroxilasa. ¿Por qué ocurre esto si los productos intermedios esteroideos son desviados hacia la producción de mineralocorticoides? La respuesta está en la regulación por retroalimentación del sistema renina-angiotensina II-aldosterona. Las elevadas concentraciones de 11-desoxicorticosterona y corticosterona causan síntomas de exceso de mineralocorticoides: hipertensión, alcalosis metabólica e hipopotasemia. La hipertensión inhibe la secreción de renina, lo que lleva a una disminución de las concentraciones de angiotensina II y de aldosterona; la hipopotasemia inhibe también la secreción de aldosterona directamente.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino secreta dos hormonas peptídicas principales, la insulina y el glucagón, cuyas funciones coordinadas son regular el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos. El páncreas endocrino secreta también somatostatina y polipéptido pancreático, cuyas funciones no están tan bien establecidas.

Las células endocrinas del páncreas se hallan dispuestas en agrupaciones denominadas **islotes de Langerhans,** que comprenden del 1 al 2% de la masa pancreática. Hay, aproximadamente, 1 millón de islotes de Langerhans, y cada uno de ellos contiene cerca de 2.500 células. Los islotes de Langerhans contienen 4 tipos de células y cada una de ellas secreta una hormona o péptido diferente (fig. 9-26). Las **células β** comprenden el 65% del islote y secretan **insulina.** Las **células α** comprenden el 20% del islote y secretan **glucagón.** Las **células delta (δ)** comprenden el 10% del islote y secretan **somatostatina.** Las restantes células (no se muestran en la fig. 9-26) secretan el **polipéptido pancreático** u otros péptidos.

La porción central del islote de Langerhans contiene sobre todo células β, mientras que las células α están distribuidas alrededor del borde externo. Las células δ están interpuestas entre las células α y β, y su íntimo contacto con los otros tipos celulares sugiere una función paracrina.

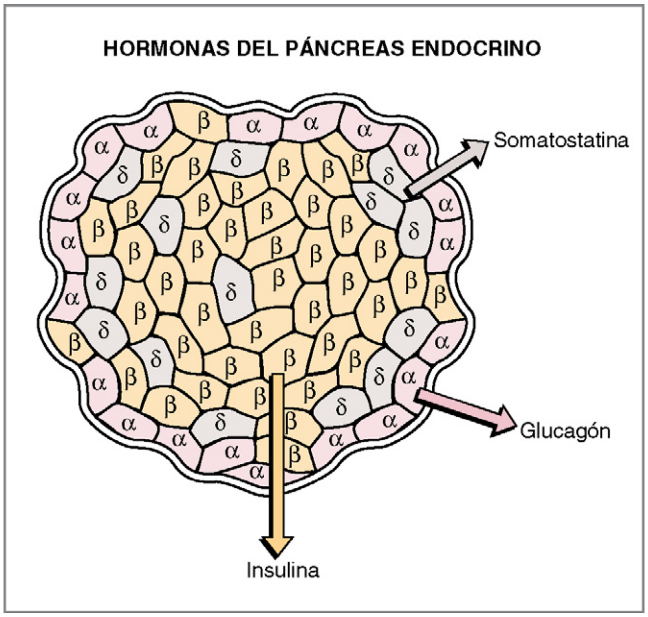


Figura 9-26 **Esquema de la disposición de los tipos celulares y de las hormonas que se secretan en un islote de Langerhans.**

Hay tres modos mediante los que las células de los islotes de Langerhans se comunican entre sí y, en consecuencia, alteran la secreción de las distintas células (es decir, mecanismos paracrinos). (1) Las uniones intercelulares comunicantes conectan las células α entre sí, las células β entre sí y las células α con las células β. Estas uniones intercelulares comunicantes permiten una rápida comunicación intercelular mediante flujo de corriente iónica o por transferencia de moléculas (hasta un peso molecular de 1.000). (2) Los islotes reciben aproximadamente el 10% del flujo de sangre pancreático total. La **irrigación** del páncreas endocrino se halla distribuida de tal modo que la sangre venosa procedente de un tipo celular baña los otros tipos celulares. Las pequeñas arterias se introducen en la porción central del islote, distribuyendo la sangre a través de una red de capilares fenestrados y luego convergiendo en vénulas que llevan la sangre hasta el borde del islote. Así, la sangre venosa procedente de las células β lleva insulina a las células α y δ. (3) Los islotes están inervados por neuronas adrenérgicas, colinérgicas y peptidérgicas. Las células δ tienen incluso un aspecto «neuronal» y envían prolongaciones seudodendríticas a las células β, lo que sugiere una comunicación neural dentro del islote.

INSULINA

La insulina, sintetizada y secretada por las **células β,** posee un conjunto impresionante de «primeros». Fue la *primera* hormona aislada de animales en una forma que podía ser administrada de modo terapéutico a los humanos; la *primera* hormona de la que se determinó su estructura primaria y terciaria; la *primera* hormona cuyo mecanismo de acción se dilucidó; la *primera* hormona en determinarse por radioinmunoensayo; la *primera* hormona conocida en ser sintetizada a partir de un precursor mayor (prohormona), y la *primera* hormona en ser sintetizada mediante tecnología del ADN recombinante.

Estructura y síntesis de la insulina

La insulina es una hormona peptídica que consta de dos cadenas longitudinales, una **cadena A** (21 aminoácidos) y una **cadena B** (30 aminoácidos). Dos enlaces disulfuro unen la cadena A a la cadena B y un tercer puente disulfuro se localiza en la cadena A.

La síntesis de la insulina está dirigida por un gen del **cromosoma 11,** miembro de una superfamilia de genes que codifican factores de crecimiento relacionados. El ARNm dirige la síntesis ribosómica de la **preproinsulina,** que contiene cuatro péptidos: un péptido señal, las cadenas A y B de la insulina, y un péptido conector (péptido C). El péptido señal es escindido en una fase muy temprana del proceso biosintético (mientras aún se están ensamblando las cadenas peptídicas), lo que da **proinsulina** (fig. 9-27). A continuación, la proinsulina es transportada al retículo endoplásmico, donde, con el péptido conector aún unido, se forman puentes disulfuro para dar lugar a una forma «plegada» de insulina. La proinsulina es empaquetada en gránulos secretores en el aparato de Golgi. Durante este proceso de empaquetado, las proteasas escinden el péptido conector, con lo que se produce **insulina.**

La insulina y el péptido conector escindido son empaquetados juntos en gránulos secretores y cuando la célula β es estimulada, son liberados en cantidades equimolares a la sangre. La secreción del **péptido conector (péptido C)** es la base de una prueba sobre la función de la célula β en personas con diabetes mellitus de tipo I que reciben inyecciones de insulina exógena. (En estas personas, las concentraciones séricas de insulina no reflejan las tasas secretoras endógenas.)

La insulina es metabolizada en el hígado y en el riñón por enzimas que rompen los enlaces disulfuro. Se liberan las cadenas A y B, ahora inactivas, y se excretan por la orina.

Regulación de la secreción de insulina

La tabla 9-13 resume los factores que influyen sobre la secreción de insulina por las células β. De estos factores, el más importante es la **glucosa.** Los aumentos en la concentración de glucosa en sangre estimulan rápidamente la secreción de insulina. Por la preeminencia de la glucosa como estimulante, se utiliza para describir el mecanismo de la secreción de insulina por la célula β, como se ilustra en la figura 9-28. Los números de la figura que están en un círculo están relacionados con las etapas que se describen a continuación:

1. **Transporte de la glucosa al interior de la célula β.** La membrana de la célula β contiene **GLUT 2,** un transportador específico para la glucosa que la transporta desde la sangre al interior de la célula por difusión facilitada (etapa 1).

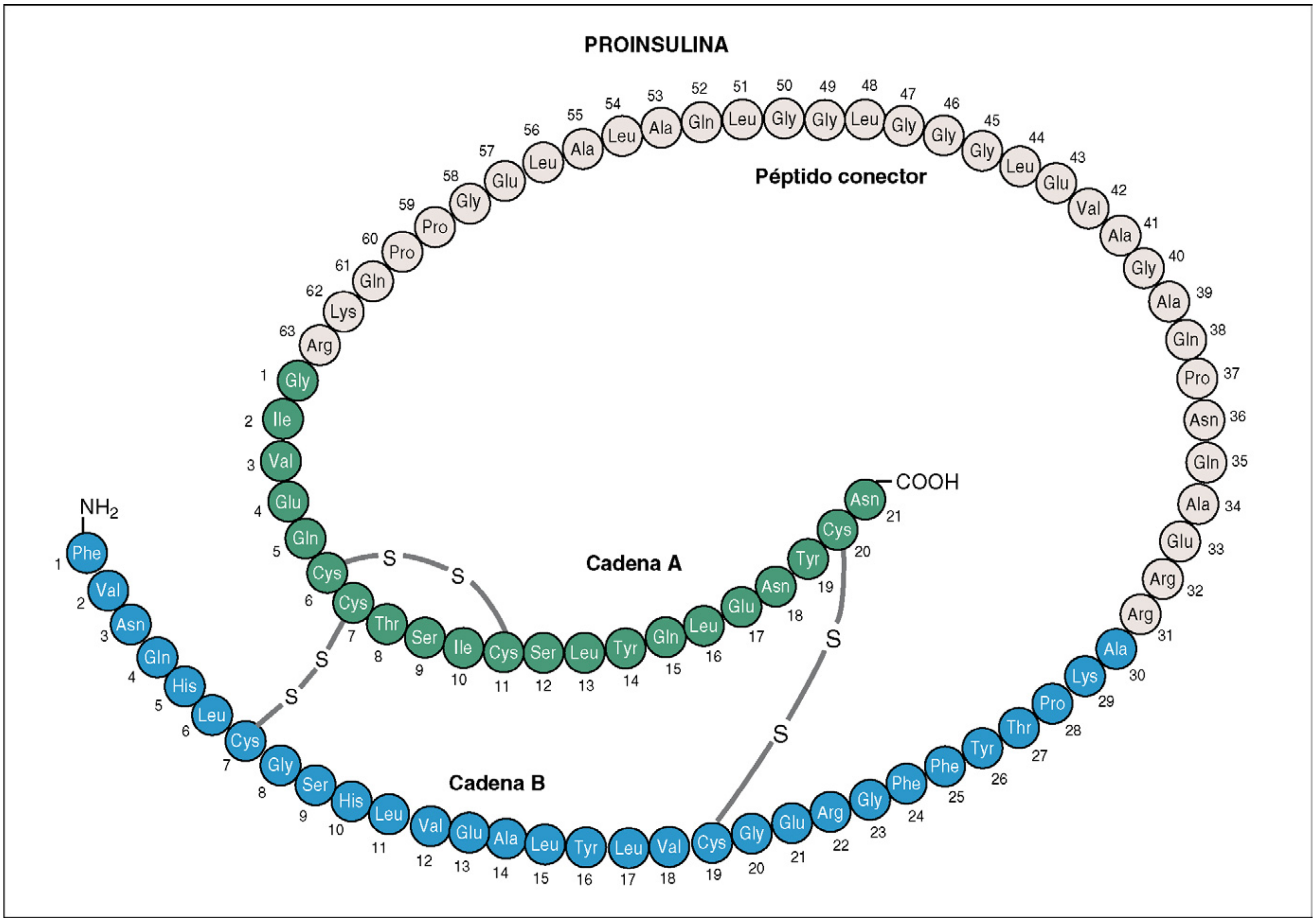

PROINSULINA
Péptido conector
Cadena A
Cadena B
NH2
COOH
S
S
S
S
S
S
Phe 1
Val 2
Asn 3
Gln 4
His 5
Leu 6
Cys 7
Gly 8
Ser 9
His 10
Leu 11
Val 12
Glu 13
Ala 14
Leu 15
Tyr 16
Leu 17
Val 18
Cys 19
Gly 20
Glu 21
Arg 22
Gly 23
Phe 24
Phe 25
Tyr 26
Thr 27
Pro 28
Lys 29
Ala 30
Arg 31
Arg 32
Glu 33
Ala 34
Gln 35
Asn 36
Pro 37
Gln 38
Ala 39
Gly 40
Ala 41
Val 42
Glu 43
Leu 44
Gly 45
Gly 46
Gly 47
Leu 48
Gly 49
Gly 50
Leu 51
Gln 52
Ala 53
Leu 54
Ala 55
Leu 56
Glu 57
Gly 58
Pro 59
Pro 60
Gln 61
Lys 62
Arg 63
Gly 1
Ile 2
Val 3
Glu 4
Gln 5
Cys 6
Cys 7
Thr 8
Ser 9
Ile 10
Cys 11
Ser 12
Leu 13
Tyr 14
Gln 15
Leu 16
Glu 17
Asn 18
Tyr 19
Cys 20
Asn 21

Figura 9-27 Estructura de la proinsulina porcina. El péptido conector (péptido C) es escindido para formar insulina. (Modificada de Shaw WN, Chance RR: Effect of porcine proinsulin in vitro on adipose tissue and diaphragm of the normal rat. Diabetes 17:737, 1968.)

Tabla 9-13 Factores que afectan a la secreción de insulina

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Aumento de la concentración de glucosa	Disminución de la glucemia
Aumento de la concentración de aminoácidos	Ayuno
Aumento de la concentración de ácidos grasos y de cetoácidos	Ejercicio físico
Glucagón	Somatostatina
Cortisol	Agonistas α-adrenérgicos
Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)	Diazóxido
Potasio	
Estimulación vagal; acetilcolina	
Sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, gliburida)	
Obesidad	

2. **Metabolismo de la glucosa en el interior de la célula b.** Una vez en el interior de la célula, la glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato por la glucocinasa (etapa 2), y la glucosa-6-fosfato es oxidada posteriormente (etapa 3). El ATP, uno de los productos de esta etapa de oxidación, parece ser el factor fundamental que regula la secreción de insulina.

3. **El ATP cierra los canales del K^+ sensibles al ATP.** Los canales del K^+ de la membrana de la célula β están regulados (es decir, abiertos o cerrados) por cambios en las concentraciones de ATP. Cuando las concentraciones de ATP en el interior de la célula β aumentan, los canales de K^+ se cierran (etapa 4), lo que despolariza la membrana de la célula β (etapa 5). (Véase el cap. 1 para saber por qué el cierre de los canales de K^+ despolariza la célula. En pocas palabras, cuando se cierran los canales del K^+, disminuye la conductancia del K^+ y el potencial de membrana se aleja del potencial de equilibrio del K^+, y es despolarizada.)

4. **La despolarización abre los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje.** Los canales del Ca^{2+}, también en la membrana de la célula β, están regulados por cambios

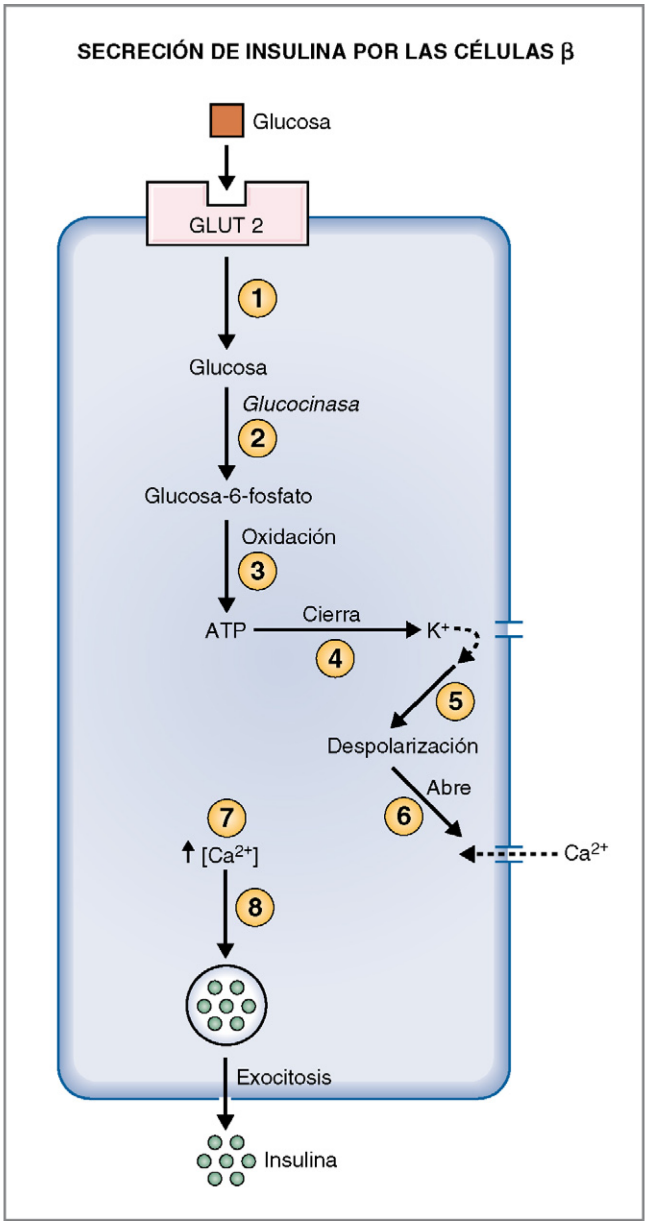


Figura 9-28 Mecanismo de la secreción de insulina por las células b pancreáticas estimulada por la glucosa. Véase el texto para la explicación de los números en círculos. ATP, adenosina trifosfato; GLUT 2, transportador de glucosa.

en el voltaje; se abren por despolarización y se cierran por hiperpolarización. La despolarización causada por el ATP abre estos canales del Ca^{2+} (etapa 6). El Ca^{2+} fluye al interior de la célula β debajo de su gradiente electroquímico y aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} (etapa 7).

5. **El aumento del Ca^{2+} intracelular produce la secreción de insulina.** Los aumentos en la concentración intracelular de Ca^{2+} causan exocitosis de los gránulos secretores que contienen insulina (etapa 8). Se secreta insulina en el interior de la sangre venosa pancreática y luego es liberada a la circulación sistémica. El péptido C es secretado en cantidades equimolares con la insulina y es excretado en la orina sin cambios. Por consiguiente, se puede utilizar la velocidad de excreción del péptido C para valorar y monitorizar la función de la célula β endógena.

Recuérdese del capítulo 8 que la glucosa oral es un estimulante para la secreción de insulina más poderoso que la glucosa intravenosa. La razón de esta diferencia es que la glucosa oral estimula la secreción del **péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)**, una hormona gastrointestinal que tiene un efecto estimulador independiente sobre la secreción de insulina (además del efecto directo de la glucosa sobre las células β). La glucosa intravenosa no causa la liberación de GIP y, por tanto, sólo actúa de modo directo.

Muchos de los otros factores que afectan a la secreción de insulina lo hacen alterando una o más etapas en este mecanismo básico. Por ejemplo, los efectos estimuladores de los aminoácidos y de los ácidos grasos sobre la secreción de insulina utilizan vías metabólicas paralelas a las utilizadas por la glucosa. El **glucagón** activa una proteína G_q acoplada a la fosfolipasa C, lo que lleva a un aumento en el Ca^{2+} intracelular (es decir, IP_3/Ca^{2+}) y causa exocitosis de insulina. La **somatostatina** inhibe el mecanismo que estimula el glucagón. Los **fármacos derivados de la sulfonilurea** (p. ej., tolbutamida; gliburida) que se utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II (no insulinodependiente) estimulan la liberación de insulina de las células β cerrando los canales del K^+ dependientes de ATP, despolarizando la célula y simulando la despolarización inducida por la glucosa.

Mecanismo de acción de la insulina

La acción de la insulina sobre las células diana comienza cuando la hormona se une a su receptor en la membrana celular. El **receptor de insulina** es un tetrámero compuesto de **2 subunidades α** y **dos subunidades β** (fig. 9-29). Las subunidades α están situadas en el dominio extracelular, y las subunidades β abarcan la membrana celular. Un enlace disulfuro conecta las dos subunidades α y cada una de las subunidades α está conectada a una subunidad β por un enlace disulfuro. Las subunidades β tienen **actividad tirosina cinasa.**

La insulina actúa sobre sus células diana tal como se describe en las siguientes etapas:

1. La **insulina se une a las subunidades α** del receptor tetramérico de insulina, produciendo un cambio de conformación en el receptor. El cambio de conformación activa la tirosina cinasa en la subunidad β, que se fosforila en presencia de ATP. En otras palabras, la subunidad β **se fosforila.**

2. La **tirosina cinasa** activada fosforila otras proteínas o enzimas implicadas en las acciones fisiológicas de la insulina, como son las proteínas cinasas, las fosfatasas, las fosfolipasas y las proteínas G. La fosforilación activa inhibe estas proteínas para producir las diversas acciones metabólicas de la insulina.

3. El complejo **insulina-receptor es internalizado** (es decir, es llevado al interior de la célula) por su célula

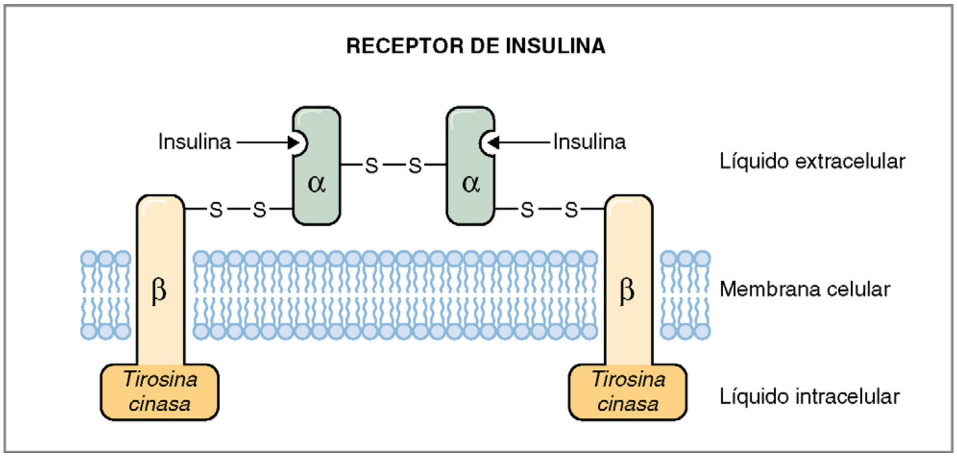


Figura 9-29 Estructura del receptor de insulina. Las dos subunidades α están conectadas por enlaces disulfuro; cada subunidad α está conectada a una subunidad β por un enlace disulfuro. Las subunidades β tienen actividad tirosina cinasa.

diana mediante endocitosis. El receptor de insulina es degradado por proteasas intracelulares, almacenado o reciclado en la membrana celular para ser utilizado de nuevo. La insulina **regula por disminución** su propio receptor al disminuir la velocidad de síntesis y al aumentar la frecuencia de degradación del receptor. La regulación por disminución del receptor de insulina es, en parte, responsable de la menor sensibilidad a la insulina de los tejidos diana en la obesidad y en la diabetes mellitus de tipo II.

Además de las acciones descritas, la insulina se une también a elementos del núcleo, del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico. Así, la insulina estimula la **transcripción génica** de modo similar a las acciones de las somatomedinas, IGF-1 e IGF-2.

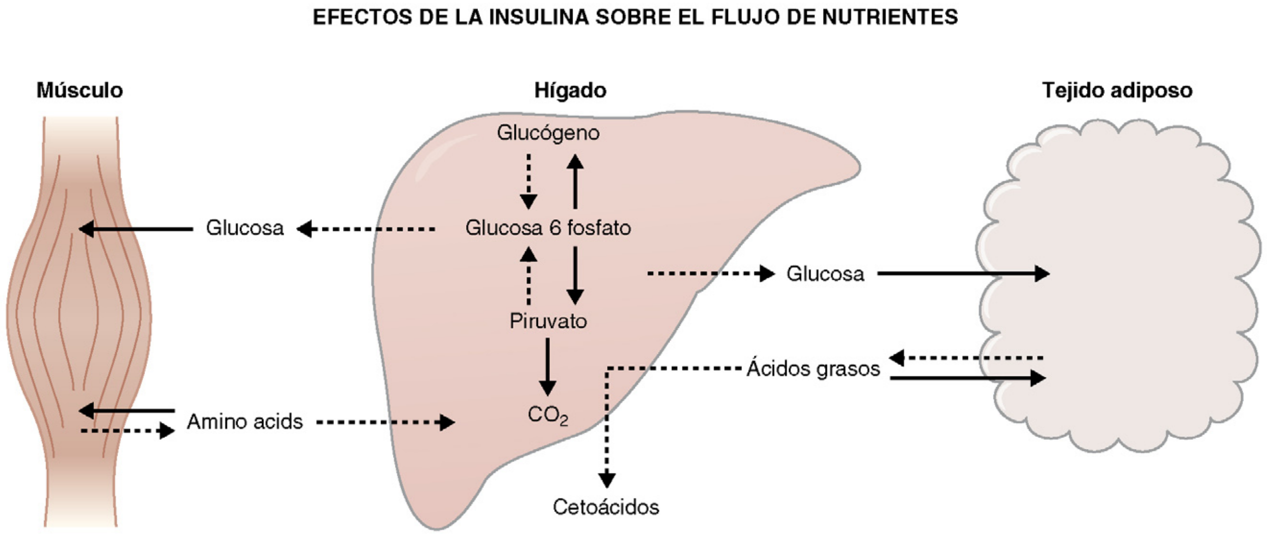
Acciones de la insulina

La insulina se conoce como la hormona de la «**abundancia**» o de la plenitud. Cuando la disponibilidad de nutrientes supera las demandas del organismo, la insulina asegura que el exceso de nutrientes se almacene como glucógeno en el hígado, como grasa en el tejido adiposo, y como proteína en el músculo. Estos nutrientes almacenados estarán disponibles para posteriores períodos de ayuno con el fin de mantener la liberación de glucosa al cerebro, los músculos y otros órganos. Los efectos de la insulina sobre el flujo de nutrientes y los cambios resultantes en la sangre se resumen en la tabla 9-14 y se muestran en la figura 9-30. La insulina tiene las siguientes acciones sobre el hígado, músculo y tejido adiposo:

- **Reduce la concentración de glucosa en sangre.** La acción hipoglucémica de la insulina puede describirse de dos modos: la insulina provoca una franca disminución en la concentración de glucosa en sangre, *y* limita el incremento de glucosa en sangre que se produce después de la ingestión de carbohidratos. La acción hipoglucémica de la insulina es el resultado de respuestas coordinadas que, de modo simultáneo, estimulan la oxidación de la glucosa e inhiben la gluconeogénesis como sigue: (1) La insulina **aumenta el transporte de glucosa** al interior de las células diana como el músculo y el tejido adiposo al dirigir la inserción de transportadores de glucosa **(GLUT 4)** en las membranas celulares. A medida que entra glucosa en la célula, la concentración de glucosa en sangre disminuye. (2) La insulina **promueve la formación de glucógeno** a partir de la glucosa en el hígado y en el músculo y, simultáneamente, inhibe la glucogenólisis (degradación del glucógeno). (3) La insulina **inhibe la gluconeogénesis** (síntesis de glucosa) al aumentar la producción de fructosa 2,6-bisfosfato, lo que aumenta la actividad fosfofructocinásica. En efecto, los sustratos se *alejan* de la formación de glucosa.
- **Reduce las concentraciones en sangre de ácidos grasos y de cetoácidos.** El efecto global de la insulina sobre el metabolismo graso es el de inhibir la movilización y la oxidación de los ácidos grasos y, simultáneamente, aumentar el depósito de ácidos grasos. Como consecuencia, disminuye las concentraciones en sangre

Tabla 9-14 Principales acciones de la insulina y su efecto sobre las concentraciones en sangre

Acción de la insulina	Efecto sobre la concentración en sangre
Aumenta la captación de glucosa al interior celular	Disminuye la [glucosa] en sangre
Aumenta la formación de glucógeno	
Disminuye la glucogenólisis	
Disminuye la gluconeogénesis	
Aumenta la síntesis de proteínas (anabólico)	Disminuye la [aminoácidos] en sangre
Aumenta la sedimentación de grasa	Disminuye la [ácidos grasos] en sangre
Disminuye la lipólisis	Disminuye la [cetoácidos] en sangre
Aumenta la captación de K^+ al interior celular	Disminuye la [K^+] en sangre



Nutriente	Efecto de la insulina sobre la concentración en sangre
Glucosa	Reducida
Ácidos grasos	Reducida
Cetoácidos	Reducida
Aminoácidos	Reducida

Figura 9-30 **Efectos de la insulina sobre el flujo de nutrientes en el músculo, hígado y tejido adiposo y efectos resultantes sobre las concentraciones en sangre de los nutrientes.** Las *flechas sólidas* indican que la etapa está estimulada; las *flechas discontinuas* indican que la etapa está inhibida.

de ácidos grasos y de cetoácidos. En el tejido adiposo, la insulina **estimula la sedimentación de grasa** e **inhibe la lipólisis.** Simultáneamente, inhibe la formación de cetoácidos (ácido β-hidroxibutírico y ácido acetoacético) en el hígado, porque una disminución de la degradación de ácidos grasos significa que habrá una menor cantidad del sustrato acetil coenzima A (acetil CoA) disponible para la formación de cetoácidos.

- **Reduce la concentración en sangre de aminoácidos.** El efecto global de la insulina sobre el metabolismo proteico es **anabólico.** La insulina aumenta la captación de aminoácidos y de proteínas por los tejidos, disminuyendo de este modo las concentraciones en sangre de aminoácidos. La insulina estimula la captación de aminoácidos al interior de las células diana (p. ej., músculo), aumenta la síntesis proteica e inhibe la degradación proteica.
- **Otras acciones.** Además de las acciones principales sobre el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, la insulina tiene otros efectos: promueve la **captación del K^+ al interior de la célula** (al mismo tiempo que promueve la captación de glucosa) al aumentar la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa. Esta acción puede verse como «protectora» frente a un aumento de la concentración en suero de K^+. Cuando se ingiere K^+, la insulina asegura que el K^+ ingerido sea llevado al interior de las células con glucosa y otros nutrientes. También parece que la insulina tiene un efecto directo sobre el **centro de la saciedad del hipotálamo** independiente de los cambios que produce en la concentración de glucosa en sangre.

Fisiopatología de la insulina

El principal trastorno con implicación de la insulina es la diabetes mellitus. En una forma de diabetes mellitus (tipo I), hay una secreción inadecuada de insulina; en otra forma (tipo II), hay una resistencia a la insulina de los tejidos diana.

- **Diabetes mellitus insulinodependiente.** También se denomina diabetes mellitus de tipo I. Está causada por la destrucción de células β, con frecuencia como resultado de un proceso autoinmunitario. Cuando las células β pancreáticas no secretan cantidades adecuadas de insulina, las consecuencias metabólicas son importantes: se alteran los metabolismos de los carbohidratos, las grasas y las proteínas.

La diabetes mellitus de tipo I se caracteriza por los siguientes cambios: **aumento de la concentración de glucosa en sangre** por una menor captación de glucosa al interior de las células, disminución de la utilización de glucosa y aumento de la gluconeogénesis; **aumento de la concentración en sangre de ácidos grasos y cetoácidos** por un aumento de la lipólisis, aumento de la conversión de ácidos grasos a cetoácidos y disminución de la utilización de cetoácidos por los tejidos, y **aumento de la concentración de aminoácidos en sangre** por aumento de la degradación de proteínas a aminoácidos. Hay también una pérdida de la masa magra corporal (es decir, un estado catabólico) y pérdida de tejido adiposo.

Hay trastornos del equilibrio hidroelectrolítico en la diabetes mellitus tipo I. Las mayores concentraciones en sangre de cetoácidos producen una forma de acidosis metabólica denominada **cetoacidosis diabética (CAD).** La mayor concentración de glucosa en sangre da lugar a un aumento de la dosis filtrada de glucosa, que supera la capacidad de reabsorción del túbulo proximal. La glucosa no reabsorbida actúa a continuación como un soluto osmótico en la orina, produciendo **diuresis osmótica,** poliuria y sed. La poliuria produce una contracción del volumen del LEC e hipotensión. La falta de insulina produce también la salida del K^+ de las células (recuérdese que la insulina promueve la captación de K^+ por la célula), lo que da lugar a **hiperpotasemia.**

El tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I consiste en la reposición de insulina, que restablece la capacidad del organismo para almacenar carbohidratos, lípidos y proteínas, y devuelve a la normalidad los valores en sangre de nutrientes y de electrolitos.

- **Diabetes mellitus no insulinodependiente,** o diabetes mellitus de tipo II, se asocia con frecuencia a la obesidad. Exhibe algunos, pero no todos, de los deterioros metabólicos vistos en la diabetes mellitus de tipo I. La diabetes mellitus de tipo II está causada por una regulación por disminución de los receptores de insulina en los tejidos diana y **resistencia a la insulina.** La insulina suele ser secretada por las células β, pero en concentraciones normales no puede activar los receptores en el músculo, hígado y tejido adiposo; así, la insulina es incapaz de producir sus efectos metabólicos habituales. Generalmente, la concentración de glucosa en sangre es elevada tanto en el estado de ayuno como posprandial (después de comer). El tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II incluye la restricción calórica y la reducción de peso; el tratamiento con **sulfonilureas** (p. ej., tolbutamida o gliburida), que estimulan la secreción pancreática de insulina, y el tratamiento con biguanidas (p. ej., **metformina**), que regulan por incremento los receptores de insulina en los tejidos diana.

GLUCAGÓN

El glucagón es sintetizado y secretado por las **células α** de los islotes de Langerhans. En la mayoría de los aspectos (es decir, regulación de la secreción, acciones y efecto sobre las concentraciones en sangre), el glucagón es la «imagen especular» de la insulina. Así, mientras la insulina es la hormona de la «abundancia», el glucagón es la hormona de la **«inanición».** En contraste con la insulina, que promueve el almacenamiento de los combustibles metabólicos, el glucagón promueve su metabolización y utilización.

Estructura y síntesis del glucagón

El glucagón es un polipéptido de cadena recta única con 29 aminoácidos. Es un miembro de la familia de los péptidos que incluye las hormonas gastrointestinales secretina y péptido inhibidor gástrico (GIP). Todos los péptidos de la familia comparten las características estructurales y se superponen en sus acciones fisiológicas (v. cap. 8, fig. 8-6).

Al igual que con otras hormonas peptídicas, el glucagón es sintetizado como preproglucagón. El péptido señal y otras secuencias peptídicas son eliminadas para producir glucagón, que, a continuación, es almacenado en gránulos densos hasta que es secretado por las células α. Tanto la glucosa como la insulina inhiben la síntesis de glucagón; en el gen del preproglucagón hay elementos sensibles a insulina y sensibles al AMPc.

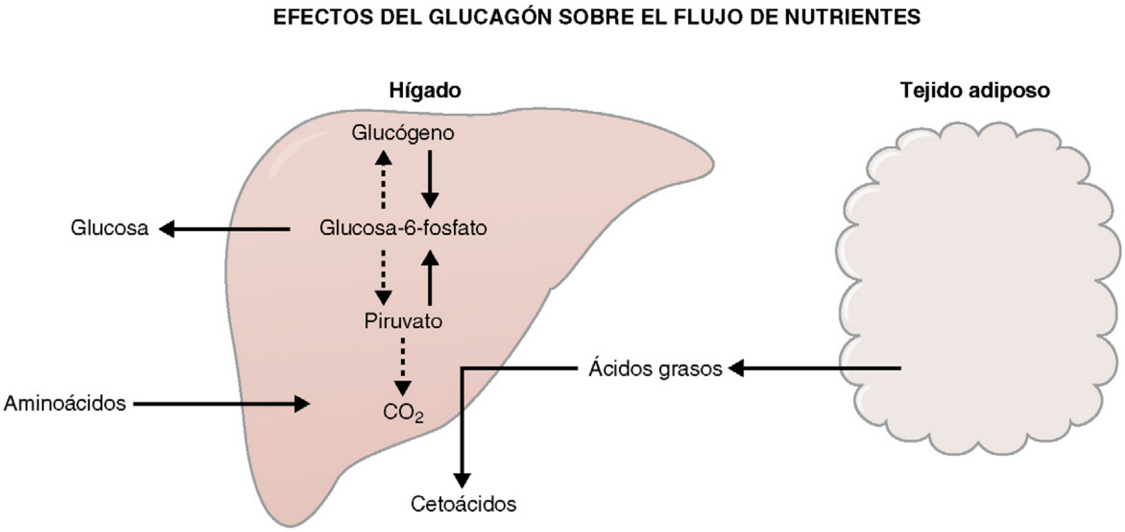
Regulación de la secreción del glucagón

Las acciones del glucagón están coordinadas para aumentar y mantener la concentración de la glucosa en la sangre. Así, los factores que causan la estimulación de la secreción de glucagón son los que informan a las células α de que se ha producido una disminución de la glucosa en sangre (tabla 9-15).

El principal factor estimulador de la secreción de glucagón es una **disminución de la concentración de glucosa en sangre.** La coordinación con este efecto estimulador de una hipoglucemia es una acción inhibidora independiente de la insulina. Así, la presencia de insulina reduce o *modula* el efecto de una baja concentración sanguínea de glucosa para estimular la secreción de

Tabla 9-15 Factores que afectan a la secreción de glucagón

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Ayuno	Insulina
Disminución de la concentración de glucosa	Somatostatina
Aumento de la concentración de aminoácidos (especialmente arginina)	Aumento de la concentración de ácidos grasos y de cetoácidos
Colecistocinina (CCK)	
Agonistas β-adrenérgicos	
Acetilcolina	



Nutriente	Efecto del glucagón sobre la concentración en sangre
Nutriente	Aumentada
Ácidos grasos	Aumentada
Cetoácidos	Aumentada

Figura 9-31 Efectos del glucagón sobre el flujo de nutrientes en el hígado y tejido adiposo y efectos resultantes sobre las concentraciones en sangre de los nutrientes. Las *flechas sólidas* indican que la etapa está estimulada; las *flechas discontinuas* indican que la etapa está inhibida.

glucagón. No obstante, en ausencia de insulina (es decir, diabetes mellitus de tipo I), la respuesta del glucagón a la hipoglucemia se reduce y puede llevar a una grave hipoglucemia perpetuada.

La secreción de glucagón es estimulada también por la ingestión de proteínas, de modo específico por los aminoácidos **arginina** y **alanina.** La respuesta de las células α a los aminoácidos se ve mitigada si se administra glucosa simultáneamente (parcialmente mediada por el efecto inhibidor de la insulina sobre la secreción de glucagón). Así, la glucosa y los aminoácidos tienen efectos compensadores u opuestos sobre la secreción de glucagón (en contraste con los efectos sobre la secreción de insulina, que son complementarios).

Otros factores que estimulan la secreción de glucagón son la **colecistocinina** (CCK), que se secreta en el tracto gastrointestinal cuando se ingieren proteínas o grasas, y el **ayuno** y el **ejercicio físico intenso.** Algunos de los efectos estimuladores sobre la secreción de glucagón están mediados por la activación de receptores simpáticos α-adrenérgicos.

Acciones del glucagón

El **mecanismo de acción** del glucagón sobre las células diana comienza con la unión de la hormona a un receptor de la membrana celular, que se acopla a la **adenilil ciclasa** por una proteína G_s. El segundo mensajero es **AMPc,** que activa las proteínas cinasas que fosforilan diversas enzimas; las enzimas fosforiladas median a continuación en las acciones fisiológicas del glucagón.

Como hormona de la inanición, el glucagón promueve la movilización y utilización de nutrientes almacenados para mantener la concentración de glucosa en sangre en el estado de ayuno. Las principales acciones del glucagón se realizan sobre el hígado (a diferencia de la insulina, que actúa sobre el hígado, el tejido adiposo y el tejido muscular). Los efectos del glucagón sobre el flujo de nutrientes se ilustran en la figura 9-31. El glucagón tiene los siguientes efectos sobre las concentraciones en sangre (tabla 9-16):

- **Aumenta la concentración de glucosa en sangre.** El glucagón aumenta la concentración de glucosa en sangre por medio de las siguientes acciones coordinadas: (1) El glucagón estimula la glucogenólisis y, simultáneamente, inhibe la formación de glucógeno a partir de la glucosa. (2) El glucagón aumenta la gluconeogénesis al disminuir la producción de fructosa 2,6-bisfosfato, que reduce la actividad fosfofructocinasa. Así, el sustrato es

Tabla 9-16 Principales acciones del glucagón y efecto sobre las concentraciones en sangre

Acción del glucagón	Efecto sobre la concentración en sangre
Aumenta la glucogenólisis	Aumenta la [glucosa] en sangre
Aumenta la gluconeogénesis	
Aumenta la lipólisis	Aumenta la [ácidos grasos] en sangre
Aumenta la formación de cetoácidos	Aumenta la [cetoácidos] en sangre

dirigido *hacia* la formación de glucosa. Los aminoácidos son utilizados para la gluconeogénesis, y los grupos amino resultantes son incorporados a la urea.

- **Aumenta la concentración en sangre de ácidos grasos y de cetoácidos.** El glucagón aumenta la lipólisis e inhibe la síntesis de ácidos grasos, lo que desvía también los sustratos hacia la gluconeogénesis. Los cetoácidos ácido β-hidroxibutírico y ácido acetoacético se producen a partir de ácidos grasos.

SOMATOSTATINA

La somatostatina pancreática, polipéptido de 14 aminoácidos, es secretada por las **células δ** de los islotes de Langerhans. (La contrapartida gastrointestinal de la somatostatina tiene 28 aminoácidos y comparte muchas de las acciones fisiológicas de la hormona pancreática.) La secreción de somatostatina está estimulada por la ingestión de *todas* las formas de nutrientes (es decir, glucosa, aminoácidos, y ácidos grasos), por varias hormonas gastrointestinales, por el glucagón y por agonistas β-adrenérgicos. La secreción de somatostatina se ve inhibida por la insulina por medio de un mecanismo paracrino en el interior del islote.

La somatostatina pancreática **inhibe la secreción de insulina y de glucagón** por medio de acciones paracrinas sobre las células α y β. Así, la somatostatina es secretada por las células δ en respuesta a una comida, se difunde a las células α y β próximas e inhibe la secreción de sus respectivas hormonas. Aparentemente, la función de la somatostatina es modular o limitar las respuestas de la insulina y del glucagón a la ingestión de alimento.

Regulación del metabolismo del calcio y del fosfato

FORMAS DE CA^{2+} EN LA SANGRE

La concentración total de Ca^{2+} en sangre normalmente es de 10 mg/dl (fig. 9-32). Del total de Ca^{2+}, el 40% está unido a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El 60% restante no está unido a proteínas y es ultrafiltrable. El componente ultrafiltrable incluye una pequeña porción que se une en forma de complejo a aniones (p. ej., fosfato, sulfato y citrato) y Ca^{2+} libre, ionizado. El **Ca^{2+} ionizado** libre llega a representar el 50% del total (es decir, 5 mg/dl) y *es la única forma de Ca^{2+} que es biológicamente activa.*

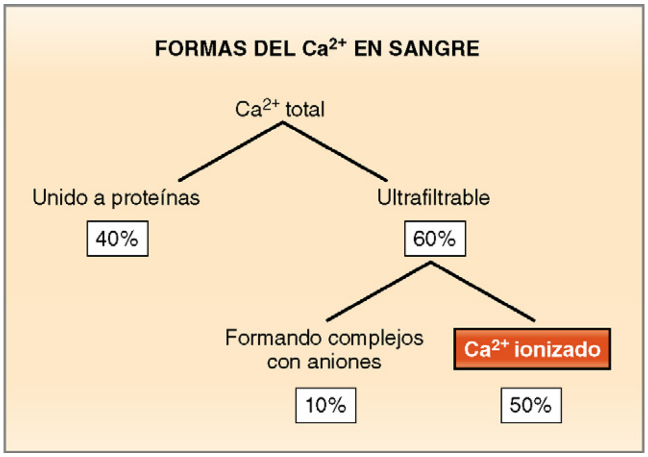


Figura 9-32 **Formas del Ca^{2+} en la sangre.** Los porcentajes dan la concentración porcentual de Ca^{2+} total de cada forma. Sólo el Ca^{2+} libre, ionizado, es fisiológicamente activo.

La **hipocalcemia** es una disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+}. Los síntomas de la hipocalcemia son hiporreflexia, fasciculaciones espontáneas, calambres musculares, hormigueo y entumecimiento. Los indicadores específicos de la hipocalcemia incluyen el **signo de Chvostek** o fasciculaciones de los músculos faciales desencadenadas al hacer percusión sobre el nervio facial, y el **signo de Trousseau,** que es un espasmo carpopedal al inflar el manguito de un esfigmomanómetro. Puede parecer sorprendente que la hipocalcemia cause fasciculaciones y calambres del músculo esquelético (ya que se requiere Ca^{2+} para el ciclo de puentes cruzados en la contracción muscular). Sin embargo, el Ca^{2+} que inicia el ciclo de puntos cruzados en la contracción del músculo esquelético es el Ca^{2+} *intracelular*. Esta descripción de los efectos de la hipocalcemia hace referencia a un bajo Ca^{2+} *extracelular*. Una disminución del Ca^{2+} extracelular produce un aumento de la excitabilidad de las células excitables, incluidos los nervios sensoriales y motores y el músculo. Una menor concentración extracelular de Ca^{2+} disminuye (hace más negativo) el potencial umbral; al disminuir el potencial umbral, se requiere menos corriente de entrada para despolarizar hasta el umbral y para disparar los potenciales de acción. Así, la hipocalcemia produce hormigueo y entumecimiento (efectos sobre los nervios sensoriales) y fasciculaciones musculares espontáneas (efectos sobre las motoneuronas y el propio músculo).

La **hipercalcemia** es un aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+}. Las manifestaciones de la hipercalcemia incluyen estreñimiento, poliuria, polidipsia, y signos neurológicos de hiporreflexia, letargo, coma, y muerte.

Los cambios en la concentración de proteínas plasmáticas, los cambios en la concentración de complejos aniónicos y los trastornos en el equilibrio ácido-base pueden alterar las formas de Ca^{2+} en el plasma. No obstante, estos cambios serán fisiológicamente significativos sólo si alteran la concentración de Ca^{2+} ionizado, ya que es esa la forma con actividad biológica.

- **Los cambios en la concentración plasmática de proteínas** alteran la concentración *total* de Ca^{2+} en la misma dirección a la de la concentración de proteínas; así, los aumentos en la concentración de proteínas se asocian con aumentos en la concentración total de Ca^{2+} y las disminuciones en la concentración de proteínas se asocian con disminuciones en la concentración total de Ca^{2+}. Dado que los cambios en la concentración plasmática de proteínas suelen ser crónicos y se desarrollan lentamente en el tiempo, no ocasionan un cambio paralelo en la concentración de Ca^{2+} *ionizado*. Los mecanismos reguladores tales como los que implican a la hormona paratiroidea (v. más adelante) detectan cualquier cambio transitorio en la concentración de Ca^{2+} ionizado y tienen tiempo para llevar a cabo la corrección apropiada.
- **Los cambios en la concentración de aniones** alteran la concentración de Ca^{2+} ionizado al modificar la fracción de Ca^{2+} formando complejos aniónicos. Por ejemplo, si aumenta la concentración plasmática de fosfato, aumenta la fracción de Ca^{2+} en forma de complejos, disminuyendo así la concentración de Ca^{2+} ionizado. Si disminuye la concentración plasmática de fosfato, disminuye el Ca^{2+} en complejos y aumenta el Ca^{2+} ionizado.
- **Las alteraciones en el equilibrio ácido-base** alteran la concentración de Ca^{2+} ionizado al modificar la fracción de Ca^{2+} unido a la albúmina plasmática, como se ilustra en la figura 9-33. La albúmina tiene sitios cargados negativamente, a los que pueden unirse iones H^+ o iones Ca^{2+}. En la **acidemia** hay un exceso de H^+ en la sangre; así, más H^+ se une a la albúmina, dejando menos sitios para que se fije el Ca^{2+}. También aumenta la concentración de Ca^{2+} ionizado libre porque hay menos Ca^{2+} ligado a la albúmina. En la **alcalemia** hay una deficiencia de H^+ en sangre y menos H^+ se unirá a la albúmina, dejando más sitios para que se fije el Ca^{2+}. Así, en la alcalemia (p. ej., **alcalosis respiratoria aguda**) disminuye la concentración de Ca^{2+} libre ionizado, con frecuencia acompañado de síntomas de hipocalcemia.

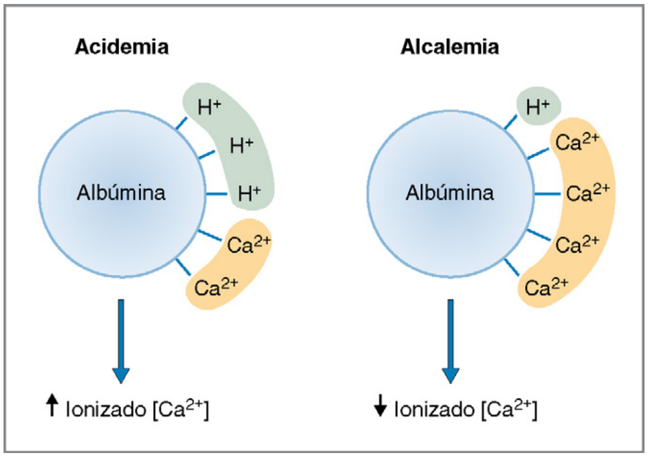


Figura 9-33 Efectos de los trastornos ácido-base sobre la concentración en sangre de Ca^{2+} unido a las proteínas plasmáticas y de Ca^{2+} ionizado.

HOMEOSTASIS GLOBAL DEL CALCIO

La homeostasis del Ca^{2+} comporta la interacción coordinada de tres órganos o sistemas (hueso, riñón e intestino) y tres hormonas (hormona paratiroidea, calcitonina y vitamina D). En la figura 9-34 se ilustra la relación entre los sistemas orgánicos y las hormonas en el mantenimiento de equilibrio del Ca^{2+}.

En la figura 9-34 se dice que la «persona» descrita tiene un Ca^{2+} en equilibrio. En este caso, la excreción neta de Ca^{2+} por el riñón es igual a la absorción neta de Ca^{2+} en el tracto gastrointestinal.

Si la persona ingiere 1.000 mg de Ca^{2+} elemental diariamente, alrededor de 350 mg se absorben en el tracto gastrointestinal, proceso estimulado por la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol. Sin embargo, unos 150 mg/día son secretados al tracto gastrointestinal en los líquidos salivales, pancreático e intestinal. Así, la **absorción *neta* de Ca^{2+}** es de 200 mg/día (350 mg-150 mg) y los restantes 800 mg/día (de los 1.000 ingeridos) se excretan por las heces. El Ca^{2+} absorbido se introduce en el depósito de Ca^{2+} en el LEC.

Se supone que la persona ilustrada en la figura 9-34 no tiene una ganancia o pérdida neta de Ca^{2+} en el hueso. No obstante, hay un continuo **remodelado óseo,** en el que se forma hueso nuevo (depositado) y el hueso antiguo es resorbido. La resorción ósea es estimulada por la hormona paratiroidea y 1,25-dihidroxicolecalciferol y es inhibida por la calcitonina.

En último término, y con el fin de mantener un equilibrio del Ca^{2+}, los riñones han de excretar la misma cantidad de Ca^{2+} que es absorbida en el tracto gastrointestinal o, en este caso, 200 mg/día. Los mecanismos renales (que se comentan en el cap. 6) incluyen la filtración de Ca^{2+} seguida de una extensa reabsorción.

HORMONA PARATIROIDEA

El papel de la hormona paratiroidea (PTH) es regular la concentración de Ca^{2+} en el LEC (es decir, plasma o suero). Cuando disminuye la concentración plasmática de Ca^{2+}, se secreta PTH por las glándulas paratiroides. A su vez, la PTH tiene acciones fisiológicas sobre el hueso, el riñón y el intestino que están coordinadas para aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+} hasta los valores normales.

Estructura de las hormonas paratiroideas

En los humanos hay cuatro glándulas paratiroideas localizadas en el cuello, debajo de la glándula tiroides. Las **células principales** de las glándulas paratiroides sintetizan y secretan PTH, un polipéptido monocatenario

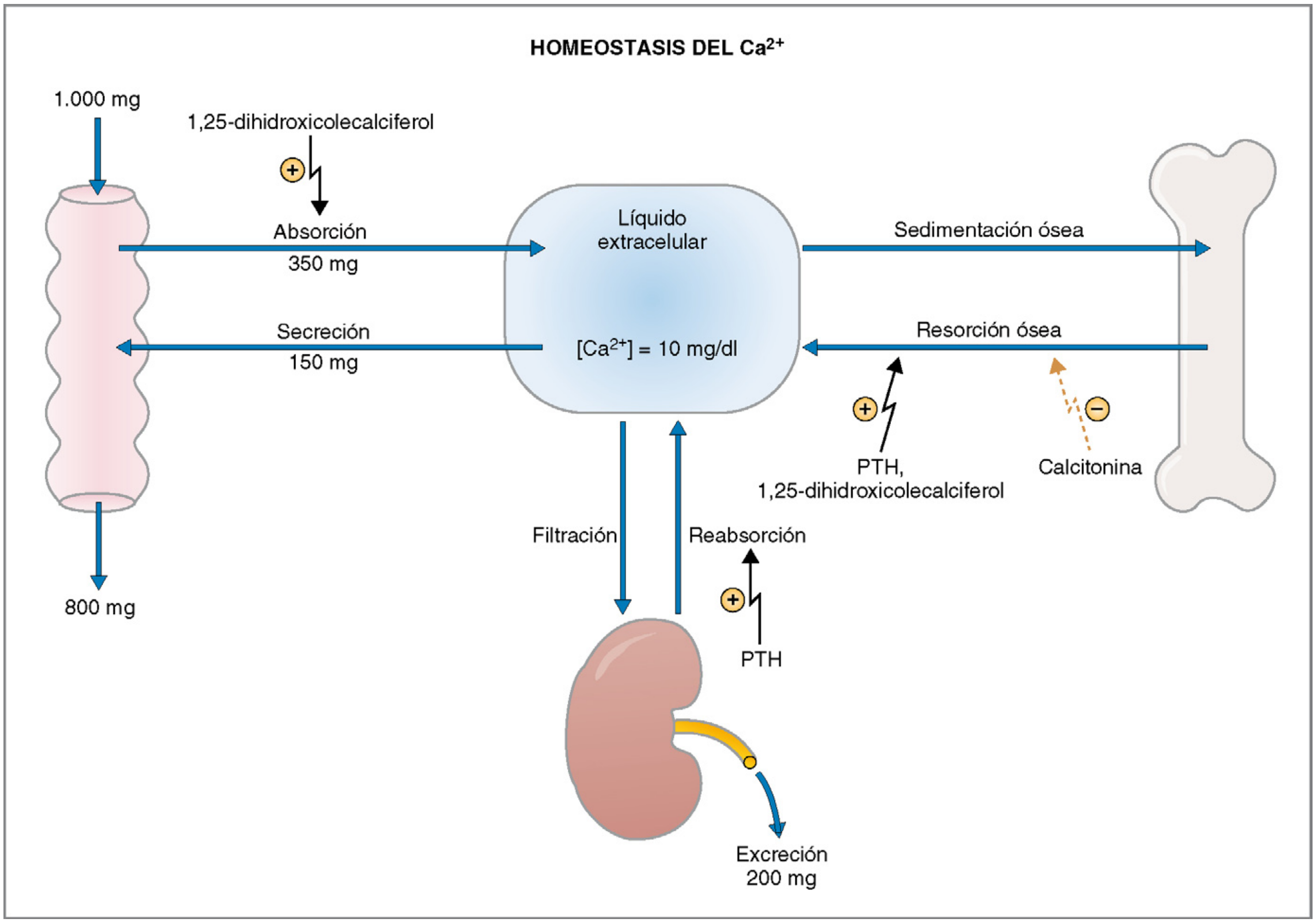


Figura 9-34 **Homeostasis del Ca^{2+} en un adulto que ingiere 1.000 mg/día de Ca^{2+} elemental.** Se muestran los efectos hormonales de la absorción de Ca^{2+} del tracto gastrointestinal, la remodelación ósea y la reabsorción de Ca^{2+} en el riñón. PTH, hormona paratiroidea.

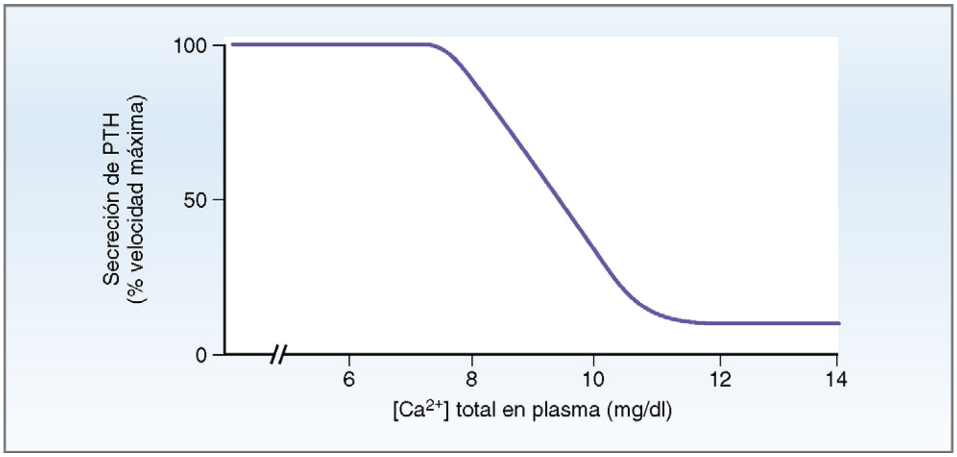
con 84 aminoácidos. La actividad biológica de la molécula reside por completo en los 34 aminoácidos N-terminales. La PTH es sintetizada en los ribosomas como **preproPTH,** que tiene 115 aminoácidos. Cuando se está completando la síntesis de la molécula en los ribosomas, se escinde un péptido señal de 25 aminoácidos. A continuación, la **proPTH** de 90 aminoácidos es transportada al aparato de Golgi, donde se escinden otros 6 aminoácidos, dando una forma final de 84 aminoácidos de la hormona. La PTH es empaquetada en gránulos secretores para su posterior liberación.

Regulación de la secreción de la hormona paratiroidea

La secreción de la PTH está regulada por la **concentración plasmática de Ca^{2+}.** Tal como se muestra en la figura 9-35, cuando la concentración de Ca^{2+} total se halla dentro de la normalidad (es decir, 10 mg/dl) o es superior, la PTH es secretada a un nivel bajo (basal). Sin embargo, cuando la concentración plasmática de Ca^{2+} disminuye por debajo de 10 mg/dl, se estimula la secreción de PTH, alcanzando tasas máximas cuando la concentración de Ca^{2+} es de 7,5 mg/dl. En la figura 9-35 se muestra la relación entre la concentración de Ca^{2+} *total* y la secreción de PTH, aunque es realmente la concentración de Ca^{2+} *ionizado* la que regula la secreción por las glándulas paratiroides. La respuesta de las glándulas paratiroides a una disminución de la concentración de Ca^{2+} ionizado es notablemente rápida, produciéndose en segundos. Además, cuanto más rápidamente disminuye la concentración de Ca^{2+} ionizado, mayor es la respuesta secretora de PTH.

Puede parecer paradójico que las células principales secreten PTH en respuesta a una *disminución* en la concentración de Ca^{2+}, ya que muchas glándulas endocrinas secretan sus hormonas en respuesta a un *aumento* en la concentración de Ca^{2+} intracelular. Realmente, no es una paradoja, ya que lo que detectan las células principales es una disminución en el Ca^{2+} *extracelular,* no una disminución en el Ca^{2+} *intracelular*. El mecanismo de la secreción de PTH se explica como sigue: la membrana de la célula paratiroidea contiene **receptores detectores de Ca^{2+}** que están unidos, por medio de una proteína G (G_q), a la fosfolipasa C. Cuando la concentración de Ca^{2+} extracelular aumenta, el Ca^{2+} se une al receptor y activa la fosfolipasa C. La activación de fosfolipasa C lleva a un aumento de las concentraciones de IP_3/Ca^{2+}, lo que *inhibe* la secreción de PTH. Cuando disminuye la concentración de Ca^{2+} extracelular, hay una disminución de la unión del Ca^{2+} al receptor, lo que *estimula* la secreción de PTH.

Figura 9-35 **Relación entre la concentración en plasma de Ca^{2+} y la secreción de la hormona paratiroidea (PTH).**



Además de estos cambios agudos (rápidos) en la secreción de PTH, los cambios crónicos (a largo plazo) en la concentración plasmática de Ca^{2+} alteran la transcripción del gen para la preproPTH, para la síntesis y el almacenamiento de PTH y para el crecimiento de las glándulas paratiroides. Así, **la hipocalcemia crónica** (disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+}) provoca **hiperparatiroidismo crónico,** que se caracteriza por el aumento de la síntesis y almacenamiento de PTH e hiperplasia de las glándulas paratiroides. Por otra parte, la **hipercalcemia crónica** (aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+}) causa una disminución de la síntesis y almacenamiento de PTH, aumento de la degradación de la PTH almacenada y la liberación de fragmentos de PTH inactiva a la circulación.

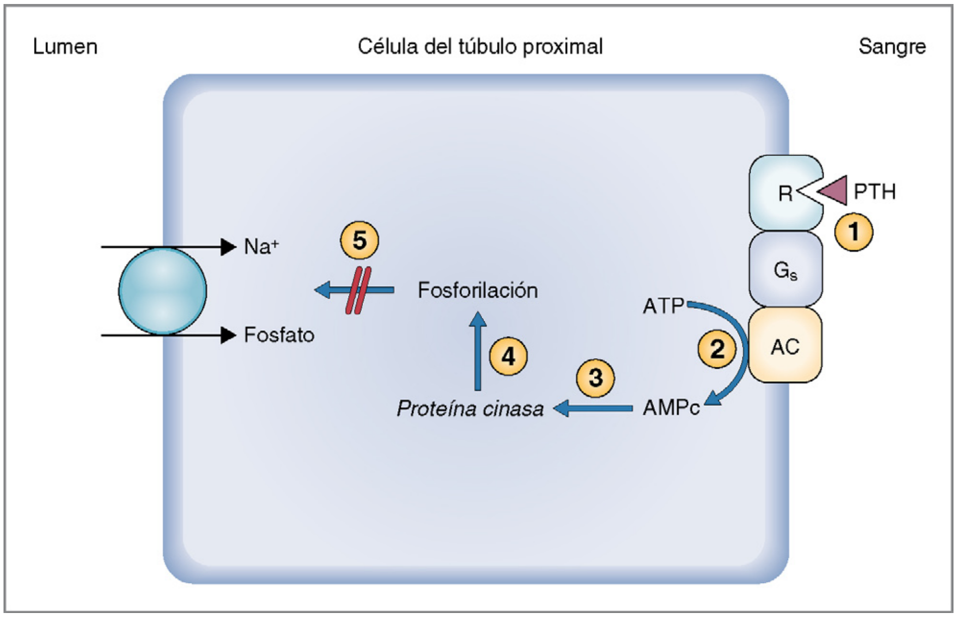
El **magnesio (Mg^{2+})** tiene efectos paralelos, aunque menos importantes, sobre la secreción de PTH. Así, al igual que la hipocalcemia, la hipomagnesemia estimula la secreción de PTH y la hipermagnesemia inhibe la secreción de PTH. Una excepción es el caso de la hipomagnesemia intensa asociada con disminución crónica de Mg^{2+} (p. ej., alcoholismo); la hipomagnesemia intensa *inhibe* la síntesis de PTH y su almacenamiento y secreción por las glándulas paratiroides.

Acciones de la hormona paratiroides

La PTH tiene acciones sobre el hueso, el riñón y el intestino, y todas ellas están coordinadas para aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+}. Las acciones sobre el hueso y el riñón son directas y están mediadas por el AMPc; la acción sobre el intestino es indirecta, por activación de la vitamina D.

El **mecanismo de acción** de la PTH sobre el hueso y el riñón se inicia cuando la PTH se une a su receptor en la membrana celular del tejido diana. El receptor para la PTH se acopla a **adenilil ciclasa** por medio de una proteína G_s, como se ilustra en relación con una de sus acciones, la inhibición de la reabsorción renal de fosfato, en la figura 9-36. Las cifras de la figura que están en círculos se correlacionan con las etapas descritas como sigue: la acción de la PTH sobre el túbulo proximal renal comienza

Figura 9-36 **Mecanismo de acción de la PTH sobre el túbulo proximal renal.** Véase el texto para la explicación de los números en círculos. AC, adenilil ciclasa; ATP, adenosina trifosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; G_S, proteína G estimuladora; PTH, hormona paratiroidea; R, receptor de PTH.



en la membrana basolateral, donde la hormona se une a su receptor. El receptor se acopla a adenilil ciclasa por medio de una proteína G_s (etapa 1). Cuando se activa, la adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP a AMPc (etapa 2), que activa una serie de proteínas cinasas (etapa 3). Las proteínas cinasas activadas fosforilan las proteínas intracelulares (etapa 4), lo que lleva a la acción fisiológica final en la membrana luminal, la inhibición del cotransporte de Na^+-fosfato (etapa 5), que da lugar a la menor reabsorción de fosfato y a fosfaturia (aumento de la excreción de fosfato).

Las acciones de la PTH sobre el hueso, el riñón y el intestino se resumen en la figura 9-37 y se describen como sigue:

- **Hueso.** La PTH tiene varias acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Los **receptores de PTH** se localizan en los **osteoblastos** pero no en los osteoclastos. Inicialmente y resumiendo, la PTH incrementa la **formación de hueso** por una acción directa sobre los osteoblastos. (Esta breve acción es la base de la utilidad de la administración intermitente de PTH en el **tratamiento de la osteoporosis**.) En una segunda acción a largo plazo sobre los osteoclastos, la PTH causa un aumento en la **resorción ósea.** Esta segunda acción sobre los osteoclastos es indirecta y está mediada por citoquinas liberadas por los osteoblastos. Así, se necesitan las células formadoras de hueso, los osteoblastos, para la acción resortiva de la PTH sobre los osteoclastos. Cuando las concentraciones de PTH están crónicamente elevadas, como en el hiperparatiroidismo, la velocidad de resorción ósea está persistentemente elevada, lo que aumenta la concentración sérica de Ca^{2+}.

  El efecto *global* de la PTH sobre el hueso es promover la resorción ósea, liberando ***tanto*** Ca^{2+} como fosfato al LEC. La hidroxiprolina que se libera de la matriz ósea se excreta por la orina.

  Los efectos de la PTH en el hueso, por sí solos, no pueden explicar su acción global, el aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} ionizado. El fosfato liberado procedente del hueso se une al Ca^{2+} del LEC limitando la elevación de la concentración de Ca^{2+} ionizado. Así, un mecanismo adicional ha de coordinarse con el efecto de la PTH sobre el hueso para hacer que aumente la concentración en plasma de Ca^{2+} ionizado. (Este mecanismo adicional es la acción fosfatúrica de la PTH.)

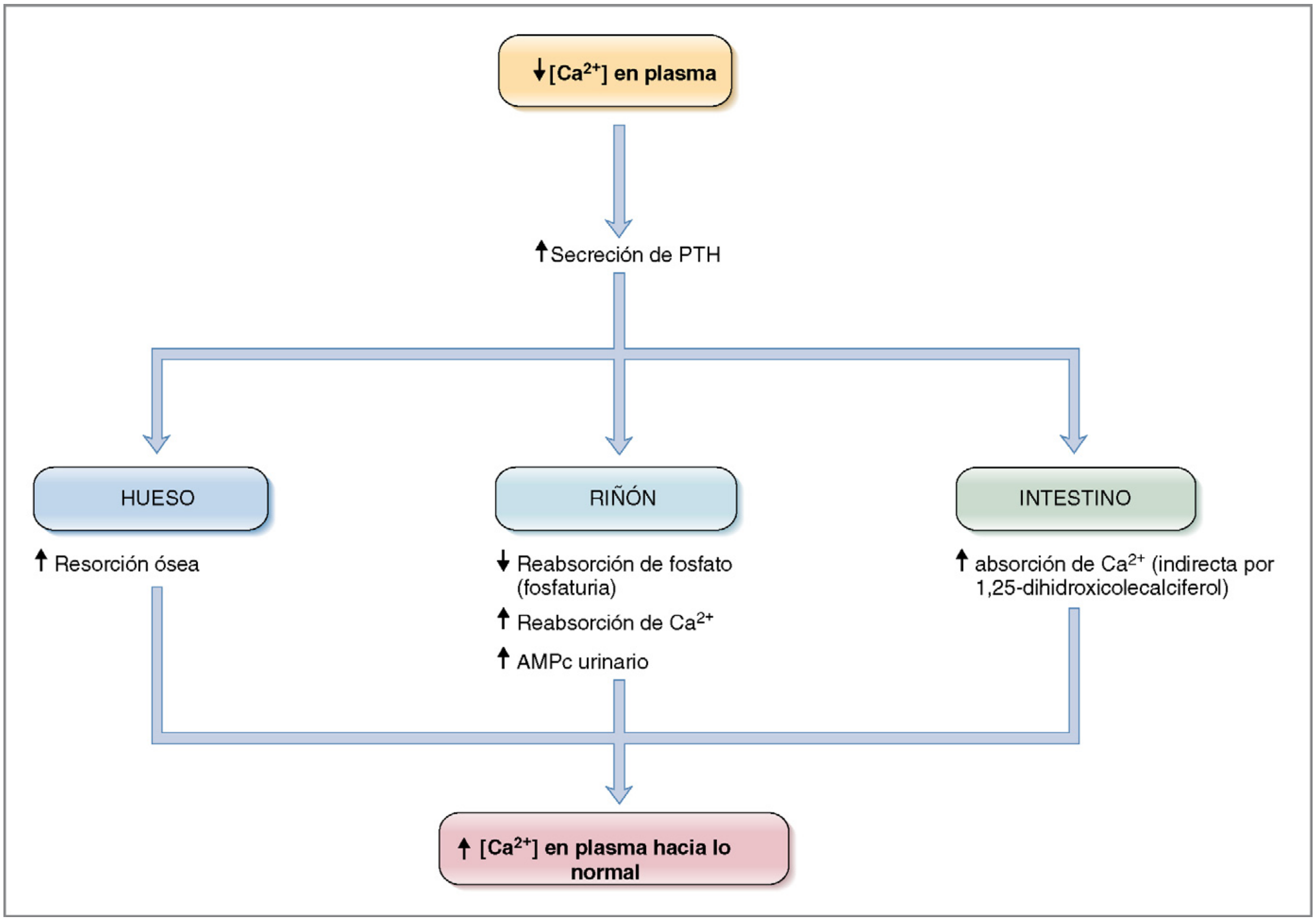

↓[Ca²⁺] en plasma
↑Secreción de PTH
HUESO
RIÑÓN
INTESTINO
↑ Resorción ósea
↓ Reabsorción de fosfato (fosfaturia)
↑ Reabsorción de Ca²⁺
↑ AMPc urinario
↑ absorción de Ca²⁺ (indirecta por 1,25-dihidroxicolecalciferol)
↑ [Ca²⁺] en plasma hacia lo normal

Figura 9-37 **Regulación de la secreción de PTH y acciones de la PTH sobre el hueso, el riñón y el intestino.** AMPc, adenosina monofosfato cíclic; PTH, hormona paratiroidea.

- **Riñón.** La PTH tiene dos acciones sobre el riñón. (1) **Inhibe la reabsorción de fosfato** al inhibir el cotransporte de Na$^+$-fosfato en el túbulo contorneado proximal. Como consecuencia de esta acción, la PTH causa **fosfaturia,** el aumento de la excreción de fosfato en orina. El AMPc generado en las células del túbulo proximal se excreta en la orina y se denomina **AMPc** nefrógeno o **urinario.** La acción fosfatúrica de la PTH es fundamental porque el fosfato resorbido procedente del hueso es excretado en la orina; de otro modo, este fosfato se habría unido al Ca^{2+} del LEC. La excreción de fosfato en orina «permite» que aumente la concentración plasmática de Ca^{2+} ionizado. (2) La PTH **estimula la reabsorción de Ca^{2+}.** Esta segunda acción renal de la PTH tiene lugar en el túbulo contorneado distal y complementa el aumento de la concentración en plasma de Ca^{2+} resultante de la combinación de resorción ósea y de fosfaturia.
- **Intestino delgado.** La PTH no tiene acciones directas sobre el intestino delgado, aunque indirectamente estimula la absorción intestinal del Ca^{2+} por activación de la vitamina D. La PTH estimula la 1α-hidroxilasa renal, la enzima que convierte el 25-hidroxicolecalciferol a la forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol. A su vez, el 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la absorción intestinal de Ca^{2+}.

Fisiopatología de la hormona paratiroidea

La fisiopatología de la PTH puede comportar el exceso de PTH, la deficiencia de PTH o la resistencia de los tejidos diana a la PTH. En la tabla 9-17 se enumeran los trastornos asociados con la PTH.

- **Hiperparatiroidismo primario.** Lo más habitual es que esté causado por adenomas paratiroideos

Tabla 9-17 Fisiopatología de la hormona paratiroidea

Trastorno	PTH	1,25-dihidroxicolecalciferol	Hueso	Orina	Suero (calcio)	Suero (fosfato)
Hiperparatiroidismo primario	↑*	↑ (Efecto de PTH sobre 1α-hidroxilasa)	↑ Resorción	↑ Fosfato en orina (fosfaturia) ↑ Ca^{2+} en orina (por alta carga filtrada) ↑ AMPc en orina	↑	↓
Hipoparatiroidismo quirúrgico	↓*	↓ (Efecto de PTH sobre 1α-hidroxilasa)	↓ Resorción	↓ Fosfato en orina ↓ AMPc en orina	↓	↑
Seudohipoparatiroidismo	↑	↓	↓ Resorción (G$_s$ defectuosa)*	↓ Fosfato en orina ↓ AMPc en orina (G$_s$ defectuosa)*	↓	↑
Hipercalcemia humoral de enfermedad maligna (↑ PTH-rp*)	↓	↑	↑ Resorción	↑ Fosfato en orina (fosfaturia) ↑ Ca^{2+} en orina (por alta carga filtrada) ↑ AMPc en orina	↑	↓
Insuficiencia renal crónica	↑ (Secundario)	↓*	Osteomalacia (por ↓ 1,25-dihidroxicolecalciferol) ↑ Resorción (por ↑ PTH)	↓ Fosfato en orina (por ↓ filtración glomerular)*	↓ (Por ↓ 1,25-dihidroxicolecalciferol)	↓ (Por ↓ fosfato en orina)

*Fenómenos o trastornos primarios.

(tumores), que secretan cantidades excesivas de PTH (cuadro 9-3). Las consecuencias del hiperparatiroidismo primario son predecibles a partir de las acciones fisiológicas conocidas de las PTH sobre el hueso, el riñón y el intestino: aumento de las concentraciones en sangre de PTH, hipercalcemia e hipofosfatemia. La **hipercalcemia** es consecuencia del aumento de la resorción ósea, del aumento de la reabsorción renal de Ca^{2+} y del aumento de la absorción intestinal de Ca^{2+}. La **hipofosfatemia** es consecuencia de una menor reabsorción renal de fosfato y de la fosfaturia.

CUADRO 9-3 Fisiología clínica: hiperparatiroidismo primario

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Mujer de 52 años que refiere síntomas de debilidad generalizada, fácil fatigabilidad, pérdida de apetito y vómitos ocasionales. Señala igualmente que la diuresis es mayor a lo normal y que, por lo general, no suele tener sed. Las pruebas de laboratorio muestran hipercalcemia (aumento del [Ca^{2+}] en suero), hipofosfatemia (disminución de la concentración sérica de fosfato) y fosfaturia (aumento de la excreción de potasio en la orina). Al sospechar que la paciente puede tener un trastorno de las glándulas paratiroides, el médico solicita una concentración de PTH, con un resultado significativamente elevado.

Se somete a la paciente a una intervención quirúrgica. Se localiza un adenoma paratiroideo único y se extirpa. Los valores de la paciente en sangre y orina vuelven a la normalidad. Recupera la fuerza y manifiesta sentirse bien.

EXPLICACIÓN DEL CASO. La mujer padece hiperparatiroidismo primario causado por un adenoma paratiroideo único, una lesión benigna. El tumor secreta grandes cantidades de PTH químicamente idéntica a la hormona secretada por las glándulas paratiroideas normales. Este exceso de PTH actúa directamente sobre el hueso y el riñón, e indirectamente sobre el intestino, causando hipercalcemia e hipofosfatemia. La hipercalcemia es consecuencia de los efectos de la PTH para aumentar la resorción ósea, para aumentar la reabsorción renal de Ca^{2+}, y para aumentar la absorción intestinal de Ca^{2+} por medio de la activación de la vitamina D a 1,25-dihidroxicolecalciferol. La hipofosfatemia está causada por el efecto de la PTH para disminuir la reabsorción renal de fosfato y producir fosfaturia.

La mayoría de los síntomas de la paciente, como la hiporreflexia, debilidad, pérdida de apetito y vómitos, están causados por hipercalcemia. La poliuria y la polidipsia son consecuencia de la sedimentación de Ca^{2+} en la médula interna del riñón, donde la ADH actúa sobre los conductos colectores. La elevada concentración de Ca^{2+} en la médula interna inhibe la acción de la ADH sobre los conductos colectores, causando una forma de diabetes insípida nefrogénica.

TRATAMIENTO. La cirugía resultó curativa en esta paciente.

Las personas con hiperparatiroidismo primario excretan cantidades excesivas de fosfato, AMPc y Ca^{2+} en la orina. El aumento de Ca^{2+} urinario (hipercalciuria) puede precipitarse en la orina como Ca^{2+}-fosfato o cálculos urinarios de Ca^{2+}-oxalato. La presencia de hipercalciuria puede parecer sorprendente, ya que el efecto directo de la PTH sobre el túbulo renal es ***aumentar*** la reabsorción de Ca^{2+}, reduciendo así la excreción de Ca^{2+}. No obstante, la presencia de hipercalciuria se explica porque la alta concentración plasmática de Ca^{2+} en el hiperparatiroidismo primario da lugar a una elevada carga filtrada de Ca^{2+}, que supera con creces la capacidad reabsortiva de la nefrona. Así, el Ca^{2+} que no es reabsorbido es vertido en la orina.

Las personas con hiperparatiroidismo primario tienen hipercalciuria, osteoporosis y estreñimiento. El tratamiento del hiperparatiroidismo primario suele ser la paratiroidectomía (extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides).

- **Hiperparatiroidismo secundario.** Las causas del hiperparatiroidismo secundario son diferentes a las causas del hiperparatiroidismo primario. En el hiperparatiroidismo primario, el trastorno se encuentra *en* la glándula paratiroides, que secreta una cantidad excesiva de PTH. En el hiperparatiroidismo secundario, las glándulas paratiroides son normales pero son estimuladas para secretar una cantidad excesiva de PTH *secundaria* a **hipocalcemia,** que puede estar causada por deficiencia de vitamina D o por insuficiencia renal crónica. En el hiperparatiroidismo secundario, las concentraciones en sangre de PTH son elevadas y las concentraciones en sangre de Ca^{2+} son bajas o normales, pero nunca altas.

- **Hipoparatiroidismo.** El hipoparatiroidismo es una consecuencia relativamente común e inadvertida de la cirugía tiroidea (para el tratamiento de cáncer de tiroides o de la enfermedad de Graves) o de cirugía de las paratiroides (para el tratamiento del hiperparatiroidismo). El hipoparatiroidismo autoinmunitario y el hipoparatiroidismo congénito son menos frecuentes. Las características del hipoparatiroidismo son predecibles: bajas concentraciones en sangre de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia. La **hipocalcemia** es consecuencia de la disminución de la resorción ósea, de la reabsorción renal de Ca^{2+} y de la absorción intestinal de Ca^{2+}. La **hiperfosfatemia** es consecuencia del aumento de la reabsorción de fosfato. Este trastorno suele tratarse con una combinación de un suplemento oral de Ca^{2+} y de la forma activa de vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol.

- **Seudohipoparatiroidismo.** A principios de la década de 1940, el endocrinólogo Fuller Albright describió a los pacientes con seudohipoparatiroidismo de tipo Ia como sigue: tenían hipocalcemia, hiperfosfatemia y un fenotipo característico que constaba de una estatura corta, cuello corto, obesidad, calcificación subcutánea y acortamiento de los cuartos metatarsianos y metacarpianos.

Posteriormente, este fenotipo recibió la denominación de **osteodistrofia hereditaria de Albright.**

Como en el hipoparatiroidismo, los pacientes con seudohipoparatiroidismo tienen hipocalcemia e hiperfosfatemia pero las concentraciones en sangre de PTH han aumentado en vez de disminuir, y la administración de PTH exógena no produce una respuesta fosfatúrica ni el aumento en el AMPc urinario.

Ahora se sabe que el seudohipoparatiroidismo es un trastorno hereditario con carácter autosómico dominante en el que es defectuosa la **proteína G_s** para la PTH en el riñón y en el hueso. Cuando la PTH se une a su receptor en estos tejidos, no activa la adenilil ciclasa ni produce sus acciones fisiológicas habituales. Como resultado, aparecen hipocalcemia e hiperfosfatemia.

- **Hipercalcemia humoral maligna.** Algunos tumores malignos (p. ej., de pulmón, de mama) secretan el péptido relacionado con PTH **(PTH-rp),** que es estructuralmente homólogo a la PTH secretada por las glándulas paratiroides. El PTH-rp no es sólo estructuralmente similar, sino que tiene todas las acciones fisiológicas de la PTH, que incluyen aumento de la resorción ósea, inhibición de la reabsorción renal de fosfato y aumento de la reabsorción renal de Ca^{2+}. En conjunto, los efectos del PTH-rp sobre el hueso y el riñón producen hipercalcemia e hipofosfatemia, un perfil en sangre similar al observado en el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en la hipercalcemia humoral maligna, las concentraciones sanguíneas de PTH son bajas, no altas (como sucedería en el hiperparatiroidismo primario); la secreción de PTH por las glándulas paratiroides, que son normales, queda suprimida por la hipercalcemia. La hipercalcemia humoral maligna se trata con **furosemida,** que inhibe la reabsorción renal de Ca^{2+} y aumenta la excreción de Ca^{2+}, y con inhibidores de la resorción ósea como **etidronato.**
- **Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF).** Este trastorno autosómico dominante se caracteriza por la disminución de la excreción urinaria de Ca^{2+} y por el aumento de la concentración sérica de Ca^{2+}. Está causado por mutaciones inactivantes de los **receptores detectores del Ca^{2+}** en las glándulas paratiroides (que regulan la secreción de PTH) y por receptores de Ca^{2+} paralelos en la rama gruesa ascendente del riñón (que median la reabsorción de Ca^{2+}). Cuando los receptores renales son defectuosos, se detecta de modo incorrecto una elevada concentración sérica de Ca^{2+} como «normal» y aumenta la reabsorción de Ca^{2+} (lo que lleva a una disminución de Ca^{2+} en orina [hipocalciuria] y a aumento de la concentración sérica de Ca^{2+}). Dado que los receptores de Ca^{2+} de las glándulas paratiroides también son defectuosos, detectan la elevación sérica de Ca^{2+} como normal (incorrectamente), y la secreción de PTH no se inhibe, como ocurriría en las personas sanas.

CALCITONINA

La calcitonina es un péptido de cadena recta con 32 aminoácidos. Es sintetizada y secretada por las células **parafoliculares** o C («C» de calcitonina) de la glándula tiroides. El gen de la calcitonina dirige la síntesis de preprocalcitonina y un péptido señal es escindido para producir procalcitonina; a continuación, se eliminan otras secuencias peptídicas y la hormona final, la calcitonina, se almacena en gránulos secretores para su posterior liberación.

El principal estímulo para la secreción de calcitonina es el aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} (a diferencia del estímulo para la secreción de PTH, la disminución en la concentración plasmática de Ca^{2+}). La principal acción de la calcitonina es inhibir la resorción osteoclástica ósea, que disminuye la concentración plasmática de Ca^{2+}.

A diferencia de la PTH, la calcitonina *no* participa en la regulación «minuto a minuto» de la concentración plasmática de Ca^{2+} en los humanos. El papel fisiológico de la calcitonina en los humanos es incierto porque ni la tiroidectomía (con disminución de las concentraciones de calcitonina) ni los tumores tiroideos (con aumento de las concentraciones de calcitonina) causan un deterioro del metabolismo del Ca^{2+}, como sería de esperar si la calcitonina tuviera importantes funciones reguladoras.

VITAMINA D

Junto con la PTH, la vitamina D, es la segunda hormona reguladora del metabolismo del Ca^{2+} y del fosfato. Se pueden distinguir las funciones de la PTH y de la vitamina D como sigue: el papel de la *PTH* es mantener la concentración plasmática de Ca^{2+} y sus acciones están coordinadas para aumentar la concentración de Ca^{2+} ionizado hacia la normalidad. El papel de la *vitamina D* es promover la mineralización de hueso nuevo, y sus acciones están coordinadas para aumentar las concentraciones plasmáticas *tanto del* Ca^{2+} *como del* fosfato, de modo que estos elementos puedan ser depositados en el nuevo mineral óseo.

Síntesis de la vitamina D

La vitamina D **(colecalciferol)** se obtiene de la dieta y se produce en la piel a partir del colesterol. La vitamina D es considerada una «hormona» formal porque el propio colecalciferol es inactivo y ha de ser hidroxilado con éxito a un metabolito activo. La hidroxilación del colecalciferol está regulada por mecanismos de retroalimentación negativa. En la figura 9-38 se muestran las vías del metabolismo de la vitamina D.

Hay dos fuentes de colecalciferol en el organismo: o bien es ingerido en la dieta o se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol en presencia de luz ultravioleta. Ya se ha comentado que el propio colecalciferol es fisiológicamente inactivo. Es hidroxilado en el hígado para formar **25-hidroxicolecalciferol,** que también es inactivo. Esta etapa de hidroxilación se produce en el retículo endoplásmico y requiere NADPH, O_2 y Mg^{2+}, pero no citocromo P-450. El 25-hidroxicolecalciferol se une a una α-globulina en el plasma y es la principal forma de vitamina D en la circulación.

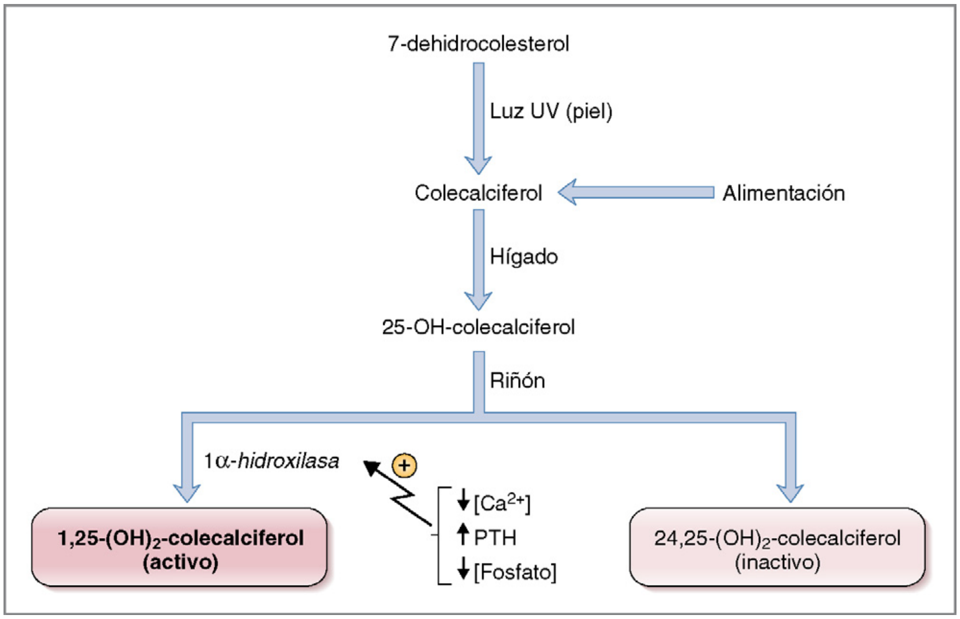


Figura 9-38 Etapas de la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol. UV, ultravioleta.

En el **riñón,** el 25-hidroxicolecalciferol es sometido a una de dos vías de hidroxilación. Puede ser hidroxilado en la posición C1 para producir **1,25-dihidroxicolecalciferol,** que es la forma fisiológicamente *activa* o en C24 para producir **24,25-dihidroxicolecalciferol,** que es una forma *inactiva.* La hidroxilación en C1 está catalizada por la enzima **1a-hidroxilasa,** que está regulada por varios factores, entre ellos la concentración en plasma de Ca^{2+} y de PTH. La hidroxilación en C1 se produce en las mitocondrias renales y requiere NADPH, O$_2$, Mg^{2+} y citocromo **P-450.**

Regulación de la síntesis de vitamina D

Que las células renales produzcan 1,25-dihidroxicolecalciferol (el metabolito activo) o 24,25-dihidroxicolecalciferol (el metabolito inactivo) depende del «estado» del Ca^{2+} en el organismo. Cuando el Ca^{2+} es suficiente, con una ingesta alimentaria adecuada de Ca^{2+} y una concentración plasmática normal o superior de Ca^{2+}, se sintetiza de modo preferente el metabolito inactivo porque no hay necesidad de más Ca^{2+}. Cuando el Ca^{2+} es insuficiente, con una baja ingesta alimentaria de Ca^{2+} y la disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+} se sintetiza de modo preferente el metabolito activo para asegurarse de que sea absorbido más Ca^{2+} en el tracto gastrointestinal.

La producción del metabolito activo, 1,25-dihidroxicolecalciferol, está regulada por el cambio de actividad de la **enzima 1a-hidroxilasa** (v. fig. 9-38). La actividad de la 1α-hidroxilasa aumenta por cada uno de los tres factores siguientes: disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+}, aumento de las concentraciones circulantes de PTH y disminución de la concentración plasmática de fosfato.

Acciones de la vitamina D

La función general de la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) es aumentar las concentraciones plasmáticas *tanto de* Ca^{2+} *como de* fosfato y aumentar el producto Ca^{2+} × fosfato para promover la mineralización del hueso nuevo. Para aumentar las concentraciones en plasma de Ca^{2+} y de fosfato, la vitamina D posee acciones coordinadas sobre el intestino, el riñón y el hueso. Dado que el 1,25-dihidroxicolecalciferol es una hormona esteroide, su mecanismo de acción comporta la estimulación de la transcripción génica y la síntesis de nuevas proteínas, que tienen las siguientes acciones fisiológicas:

- **Intestino.** El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa principalmente sobre el intestino, donde aumenta tanto la absorción de Ca^{2+} como la de fosfato, aunque se sabe mucho más de su efecto sobre la absorción de Ca^{2+}. Además, induce la síntesis de una proteína de unión al Ca^{2+} dependiente de la vitamina D denominada **calbindina D-28 K,** una proteína citosólica a la que pueden fijarse 4 iones de Ca^{2+}.

  El mecanismo de la absorción de Ca^{2+} en las células epiteliales intestinales se ilustra en la figura 9-39. El Ca^{2+} se difunde desde el lumen al interior de la célula, a favor del gradiente electroquímico (etapa 1). En el interior de la célula se une a la calbindina D-28K (etapa 2) y posteriormente se bombea a través de la membrana basolateral por una Ca^{2+} ATPasa (etapa 3). El papel exacto de la calbindina D-28K en la promoción de la absorción en las células epiteliales intestinales se desconoce. Pero se cree que puede actuar como lanzadera, moviendo el Ca^{2+} a través de la célula desde el lumen a la sangre, o puede actuar como un tamponador de Ca^{2+} para mantener bajo el Ca^{2+} intracelular libre, manteniendo así el gradiente de concentración para la difusión del Ca^{2+} a través de la membrana luminal.

- **Riñón.** Las acciones del 1,25-dihidroxicolecalciferol sobre el riñón son paralelas a sus acciones sobre el intestino (estimula la reabsorción de Ca^{2+} y de fosfato).

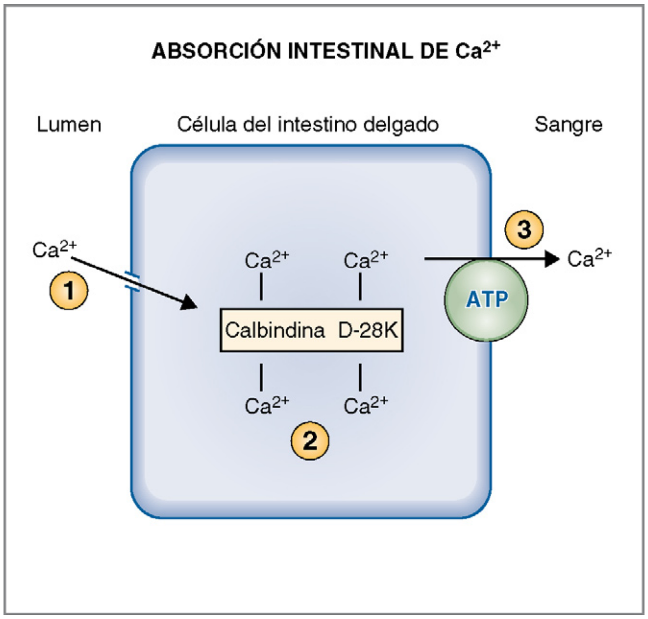


Figura 9-39 Papel de la calbindina D-28K en la absorción intestinal de Ca^{2+}. El 1,25-dihidroxicolecalciferol induce la síntesis de calbindina D-28K. Véase el texto para una explicación de los números en círculos. ATP, adenosina trifosfato.

En el riñón, las acciones del 1,25-dihidroxicolecalciferol son claramente distinguibles de las de la PTH. La PTH estimula la reabsorción de Ca^{2+} e inhibe la de fosfato, y el 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la reabsorción de *ambos* iones.

- **Hueso.** En el hueso, el 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa sinérgicamente con la PTH para estimular la actividad osteoclástica y la resorción ósea. Esta acción puede parecer paradójica, ya que la acción global del 1,25-dihidroxicolecalciferol es promover la mineralización ósea. Sin embargo, el hueso «antiguo» mineralizado es resorbido para proporcionar más Ca^{2+} y fosfato al LEC de modo que pueda mineralizarse el hueso «nuevo» (remodelación ósea).

Fisiopatología de la vitamina D

En los niños, la deficiencia de vitamina D produce **raquitismo,** afección en la que hay unas cantidades insuficientes de Ca^{2+} y fosfato para mineralizar los huesos en crecimiento. El raquitismo se caracteriza por insuficiencia del crecimiento y deformidades esqueléticas. Esta afección es poco frecuente en regiones del mundo donde se dan suplementos de vitamina D y cuando hay una exposición adecuada a la luz solar. En los adultos, la deficiencia de vitamina D da lugar a **osteomalacia,** en la que se produce un fracaso en la mineralización del hueso nuevo, lo que da lugar a curvaturas y a ablandamiento de los huesos de carga.

La resistencia a la vitamina D se produce cuando el riñón es incapaz de producir el metabolito activo, 1,25-dihidroxicolecalciferol. Esta afección se denomina «resistente», porque independientemente de la cantidad de vitamina D suplementada en la alimentación, será inactiva porque la etapa de hidroxilación en C1 en el riñón está ausente o inhibida. La resistencia a la vitamina D puede estar causada por la ausencia congénita de 1α-hidroxilasa o, más habitualmente, por **insuficiencia renal crónica.** Ésta se asocia con una constelación de alteraciones óseas, como la osteomalacia, que es consecuencia de la incapacidad del tejido renal enfermo para producir 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D.

Resumen

- Las glándulas endocrinas sintetizan y secretan hormonas que circulan hasta sus tejidos diana. Químicamente, las hormonas pueden ser clasificadas como péptidos, esteroides o aminas. Las concentraciones hormonales se determinan por radioinmunoensayo.
- Las hormonas peptídicas son sintetizadas por transcripción de genes a ARNm y por traducción de ARNm a preprohormonas. Los péptidos señal y otras secuencias peptídicas son escindidos a partir de las preprohormonas para formar las hormonas peptídicas, que están empaquetadas en gránulos secretores. Las hormonas esteroideas son sintetizadas a partir del colesterol en la corteza suprarrenal, los testículos, los ovarios y la placenta. Las hormonas aminadas derivan de la tirosina.
- La síntesis y la secreción hormonal están reguladas por mecanismos de retroalimentación negativos y positivos. La retroalimentación negativa es autolimitante; la retroalimentación positiva es autoaumentadora. Los receptores hormonales también están regulados por aumento, o por disminución de su número o actividad.
- Los mecanismos de acción hormonal (y sus segundos mensajeros) comprenden la adenilil ciclasa (AMPc), la fosfolipasa C (IP_3/Ca^{2+}), el mecanismo de hormona esteroidea y el mecanismo de tirosina cinasa.
- La conexión entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis es neuronal. Los cuerpos celulares se encuentran en el hipotálamo y las hormonas se secretan en los terminales nerviosos del lóbulo posterior de la hipófisis. El hipotálamo está conectado al lóbulo anterior de la hipófisis por los vasos sanguíneos portales hipotalámico-hipofisarios.
- Las hormonas del lóbulo anterior son la TSH, la FSH, la LH, la ACTH, la hormona del crecimiento y la prolactina. Las hormonas del lóbulo posterior son la ADH y la oxitocina.
- La hormona del crecimiento es necesaria para el crecimiento hasta una estatura normal y tiene acciones sobre el metabolismo de los carbohidratos, la síntesis de proteínas, el crecimiento de los órganos y el crecimiento óseo. Muchas de las acciones de la hormona del crecimiento están mediadas por

las somatomedinas. En los niños, la deficiencia de la hormona del crecimiento provoca el retraso del crecimiento, mientras que un exceso de hormona del crecimiento causa acromegalia.

- La prolactina es responsable del desarrollo mamario y de la lactogénesis. La secreción de prolactina se encuentra bajo inhibición tónica, mediada por dopamina procedente del hipotálamo. El exceso de secreción de prolactina (p. ej., prolactinoma) causa galactorrea, que puede ser tratada con agonistas de la dopamina (p. ej., bromocriptina).
- La ADH es responsable de la osmorregulación al aumentar la reabsorción de agua en las células principales renales. La secreción de ADH está estimulada por aumentos en la osmolaridad sérica y por disminuciones en el volumen del LEC. La deficiencia de ADH causa diabetes insípida; el exceso de ADH causa SIADH.
- La secreción de oxitocina está estimulada por la succión y es responsable de la eyección de leche de la mama lactante.
- Las hormonas tiroideas son sintetizadas por las células foliculares tiroideas. Las tirosinas de la tiroglobulina están yodadas y dan MIT y DIT. El acoplamiento de MIT y DIT produce T_3 y T_4. La T_4 es activada a T_3 en los tejidos diana. Las acciones de las hormonas tiroideas incluyen aumento de la Na^+-K^+ ATPasa, del consumo de oxígeno y del IMB, además de aumento del gasto cardíaco. El hipertiroidismo suele estar causado por inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (enfermedad de Graves) y se manifiesta por pérdida de peso, aumento del metabolismo basal, exceso de producción de calor, taquicardia y nerviosismo. Las manifestaciones del hipotiroidismo son ganancia de peso, disminución del metabolismo basal, intolerancia al frío, lentitud de movimientos y letargo.
- Las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal son glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales, todas ellas sintetizadas a partir del colesterol. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis y tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Los mineralocorticoides estimulan la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ y de H^+ por el riñón. La enfermedad de Addison es una insuficiencia suprarrenocortical primaria. El síndrome de Cushing consiste en la producción excesiva de glucocorticoides y el síndrome de Conn, en la producción excesiva de mineralocorticoides.
- Los islotes de Langerhans tienen tres tipos celulares: α, que secretan glucagón; β, que secretan insulina y δ, que secretan somatostatina. La insulina es la hormona de la «abundancia» y promueve el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno, el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo y el almacenamiento de los aminoácidos en forma de proteínas. La diabetes mellitus de tipo I consiste en una deficiencia de insulina; la diabetes mellitus de tipo II consiste en una resistencia de los tejidos diana a la insulina. El glucagón es la hormona de la «inanición» y promueve la utilización de los nutrientes almacenados.
- La homeostasis del Ca^{2+} está controlada por las interrelaciones del hueso, del riñón y del intestino y por las acciones de las hormonas PTH, calcitonina y vitamina D. La función de la PTH es aumentar la concentración sérica de Ca^{2+} ionizado al aumentar la resorción ósea, la absorción intestinal de Ca^{2+}, la reabsorción renal de Ca^{2+} y disminuir la reabsorción renal de fosfato. El hiperparatiroidismo se asocia con hipercalcemia e hipofosfatemia y el hipoparatiroidismo, con hipocalcemia e hiperfosfatemia. El hipoparatiroidismo se asocia con hipocalcemia e hiperfosfatemia. La vitamina D es convertida en el riñón a su forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol. La función de la vitamina D es promover la mineralización ósea al aumentar las concentraciones de Ca^{2+} y de fosfato del LEC. Sus acciones son aumentar la absorción intestinal y renal de Ca^{2+} y de fosfato y aumentar la resorción ósea. La deficiencia de vitamina D causa raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

Autoevaluación

Cada pregunta numerada comienza con un trastorno o alteración de un sistema endocrino seguido de una lista de parámetros (p. ej., concentración en sangre de diversas sustancias). Indique si cada uno de los parámetros estará aumentado, disminuido o sin cambios.

1 Enfermedad de Addison
Cortisol
ACTH
Glucemia

2 Diabetes insípida nefrogénica
ADH
Osmolaridad de la orina

3 Síndrome de Conn
K_+ sérico
Presión sanguínea
Renina

4 Enfermedad de Cushing
ACTH
Cortisol
Glucemia

5 Hipoparatiroidismo quirúrgico
$Ca2^+$ sérico
Fosfato sérico
AMP cíclico urinario

6 Accidente de automóvil que secciona el tallo hipotalámico-hipofisario

Prolactina
ADH
Osmolaridad sérica
PTH

7 Destrucción autoinmunitaria del tiroides

T_4
TSH
Metabolismo basal
Captación de T_3 *por resina*

8 Deficiencia de 21β-hidroxilasa

ACTH
Cortisol
Desoxicorticosterona (DOC)
Aldosterona
Dehidroepiandrosterona (DHEA)
17-cetosteroides en orina

9 Administración de glucocorticoide sintético (dexametasona) a una persona sana

ACTH
Cortisol

10 Cáncer de pulmón productor de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rp)

Ca^{2+} *sérico*
PTH

11 Deficiencia de 17α-hidroxilasa

Presión sanguínea
Glucemia
DHEA
Aldosterona

LECTURAS RECOMENDADAS

Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, et al: Sequence of human insulin gene. Nature 284:26, 1980.

DeGroot LJ: Endocrinology, Philadelphia, 3rd ed. WB Saunders, 1994.

Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, et al: Molecular biology of the pituitary gonadotropins. Endocr Rev 11:177, 1990.

Gilman AG: Guanine nucleotide-binding regulatory proteins and dual control of adenylate cyclase. J Clin Invest 73:1, 1984.

Norman A, Roth J, Orci L: The vitamin D endocrine system: Steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium-binding proteins). Endocr Rev 3:331, 1982.

Olefsky JM: The insulin receptor: A multifunctional protein. Diabetes 39:1009, 1991.

Tepperman J, Tepperman HM: Metabolic and Endocrine Physiology, 5th ed. Chicago, Year Book, 1987.

Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al: Human insulin receptor and its relation to the tyrosine kinase family of oncogenes. Nature 313:756, 1985.

Unger RH, Dobbs RE, Orci L: Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. Ann Rev Physiol 40:307, 1978.

10

Fisiología reproductiva

Las gónadas son glándulas endocrinas cuyas funciones son el soporte del desarrollo y la maduración de las células germinales masculinas y femeninas. Las gónadas masculinas son los testículos. Son responsables del desarrollo y la maduración de los espermatozoides, además de la síntesis y secreción de la testosterona, la hormona esteroidea sexual masculina. Los ovarios son las gónadas femeninas. Son responsables del desarrollo y maduración de los ovocitos, y de la síntesis y secreción de los estrógenos y la progesterona, las hormonas esteroideas sexuales femeninas.

Diferenciación sexual, 443
Pubertad, 445
Fisiología reproductiva masculina, 448
Fisiología reproductiva femenina, 451
Resumen, 463
Autoevaluación, 463

Diferenciación sexual

La diferenciación sexual incluye el desarrollo de las gónadas, del tracto genital interno y los genitales externos. La «masculinización» o la «feminización» pueden caracterizarse de tres modos: (1) Sexo genético, según sean los cromosomas sexuales, XY o XX. (2) Sexo gonadal, que depende de si las gónadas son testículos u ovarios. (3) Sexo fenotípico o genital, según la persona tenga un aspecto masculino o femenino (fig. 10-1).

SEXO GENÉTICO

El sexo genético está determinado por los cromosomas sexuales (XY en los hombres y XX en las mujeres). Durante las primeras 5 semanas de vida intrauterina, las gónadas son indiferentes o bipotenciales, es decir, no son ni masculinas ni femeninas. Entre las 6 y 7 semanas de vida intrauterina empiezan a desarrollarse los testículos, mientras que los ovarios se empiezan a desarrollar a las 9 semanas de gestación en las mujeres genéticas. Por tanto, el sexo genético suele determinar el sexo gonadal y las gónadas aparecen algo antes en los hombres que en las mujeres.

SEXO GONADAL

El sexo gonadal se define por la presencia de gónadas masculinas o femeninas, es decir, de testículos o de ovarios. Las gónadas incluyen células germinales y células secretoras de hormonas esteroideas.

Los testículos son las gónadas masculinas y están constituidos por tres tipos de células: las células germinales, las células de Sertoli y las células de Leydig. Las **células germinales** producen espermatogonias, las **células de Sertoli** sintetizan una hormona glucoproteica denominada hormona antimülleriana y las **células de Leydig** sintetizan testosterona.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

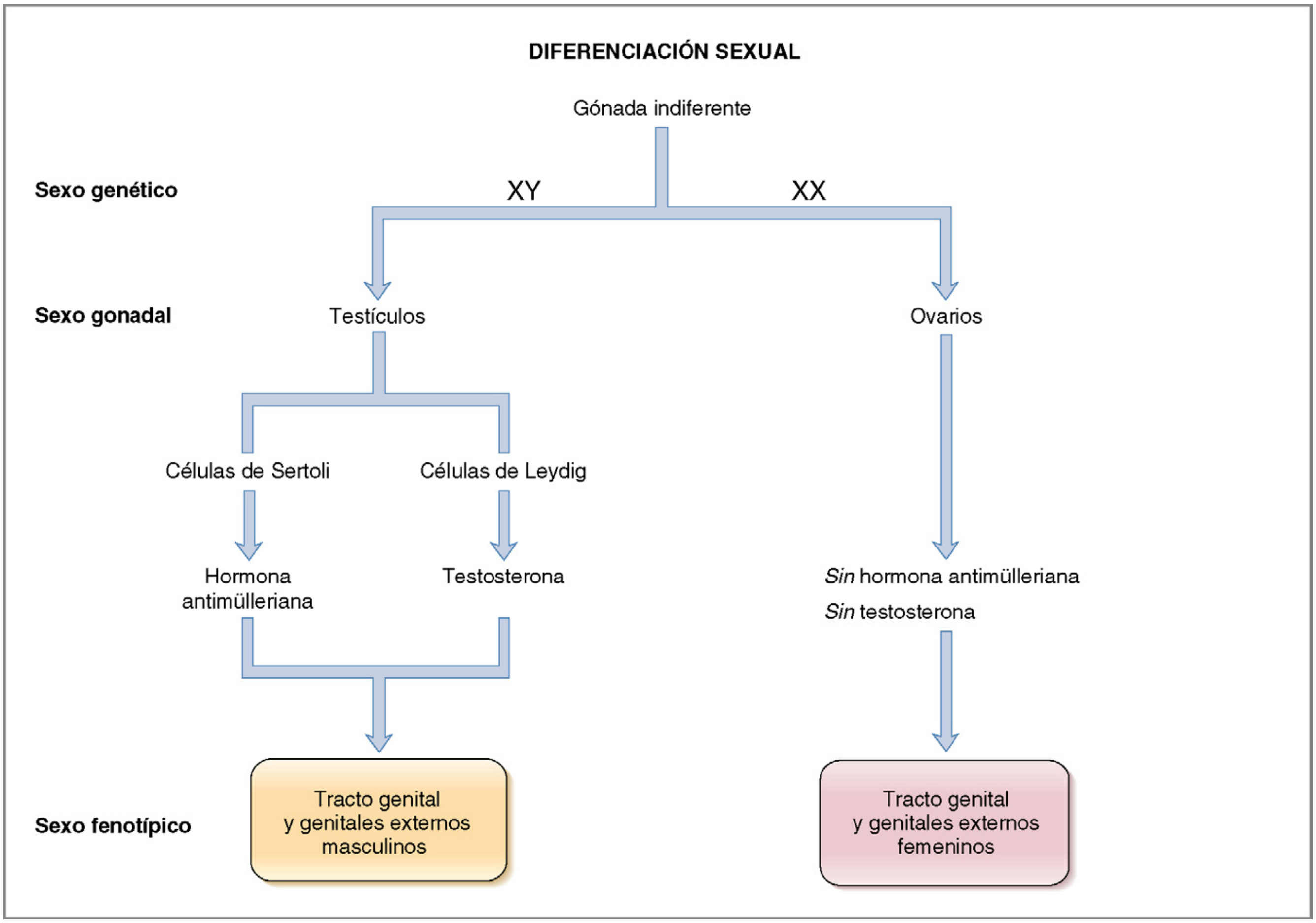

DIFERENCIACIÓN SEXUAL
Gónada indiferente
Sexo genético
XY
XX
Sexo gonadal
Testículos
Ovarios
Células de Sertoli
Células de Leydig
Hormona antimülleriana
Testosterona
Sin hormona antimülleriana
Sin testosterona
Sexo fenotípico
Tracto genital y genitales externos masculinos
Tracto genital y genitales externos femeninos

Figura 10-1 **Determinación del sexo genético, sexo gonadal y sexo fenotípico.**

Los ovarios son las gónadas femeninas y también tienen tres tipos de células: las células germinales, las células de la granulosa y las células de la teca. Las **células germinales** producen oogonias. La oogonia meiótica se encuentra rodeada por células de la granulosa y del estroma y, en esta configuración, se denominan oocitos. Permanecen en fase de profase de la meiosis hasta que se produce la ovulación. Las **células de la teca** sintetizan progesterona y, en asociación con las **células de la granulosa**, también sintetizan estradiol.

Existen dos diferencias fundamentales entre las gónadas masculinas y femeninas que influyen decisivamente en el sexo fenotípico: (1) Los testículos sintetizan hormona antimülleriana y los ovarios no. (2) Los testículos sintetizan testosterona y los ovarios no. La hormona antimülleriana y la testosterona son decisivas para determinar si el feto será fenotípicamente hombre. Si no hay testículos y, por tanto, no hay hormona antimülleriana ni testosterona, el feto se convertirá en una mujer fenotípica «por defecto».

SEXO FENOTÍPICO

El sexo fenotípico se define por las características físicas de los genitales internos y externos. En los **hombres**, los genitales internos incluyen la próstata, las vesículas seminales, los vasos deferentes y el epidídimo. Los genitales externos en los hombres son el escroto y el pene. En las **mujeres,** los genitales internos son las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina. Los genitales externos femeninos son el clítoris, los labios mayores, los menores y los dos tercios inferiores de la vagina. Como se ha destacado previamente, el sexo fenotípico está determinado por la producción hormonal de las gónadas del siguiente modo:

- **Fenotipo masculino.** Los hombres gonadales tienen testículos que sintetizan y segregan **hormona antimülleriana** y **testosterona**. Las dos son necesarias para el desarrollo del fenotipo masculino. Embriológicamente, los conductos wolffianos originan el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. La testosterona, que se encuentra presente en los hombres gonadales, estimula el crecimiento y la diferenciación de los conductos wolffianos. La testosterona de cada uno de los testículos actúa homolateralmente (en el mismo lado) en el propio conducto wolffiano. Para esta acción, la testosterona *no* requiere una conversión a dihidrotestosterona (como se comenta más adelante en este capítulo). Simultáneamente, la hormona antimülleriana producida por las células testiculares de Sertoli provoca la atrofia de una segunda serie de conductos, los conductos müllerianos. Éstos *se habrían convertido* en el tracto genital si no hubiesen sido suprimidos antes por la hormona antimülleriana. Los genitales externos masculinos (el pene y el escroto) se diferencian entre las semanas 9 y 10. El crecimiento y desarrollo de los genitales externos masculinos depende de la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona y de la presencia de receptores androgénicos en los tejidos diana (cuadro 10-1).

- **Fenotipo femenino.** Las mujeres gonadales tienen ovarios que segregan **estrógenos,** pero no producen hormona antimülleriana ni testosterona. Por ello, en las mujeres *no existe testosterona* disponible para estimular el crecimiento y diferenciación de los conductos wolffianos en el tracto genital interno masculino y *no existe hormona antimülleriana* disponible para suprimir la diferenciación de los conductos müllerianos. En consecuencia, estos conductos se desarrollarán dando lugar al tracto genital interno femenino (trompas de Falopio, útero y tercio superior de la vagina). Al igual que el tracto genital interno, el desarrollo de los genitales externos femeninos (clítoris, labios mayores, labios menores y dos tercios inferiores de la vagina) no requiere ninguna hormona, aunque el crecimiento de estas estructuras hasta un tamaño normal depende de la presencia de estrógenos.

  Si una mujer gonadal se expone a concentraciones elevadas de andrógenos en el útero (p. ej., por una excesiva producción por la corteza suprarrenal), cuando se están diferenciando los genitales externos, se producirá un fenotipo masculino. Si esta exposición tiene lugar después de la diferenciación de los genitales externos, se conserva el fenotipo femenino, pero probablemente con un agrandamiento del clítoris (cuadro 10-2).

Pubertad

SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS A LO LARGO DE LA VIDA

Tanto en los hombres como en las mujeres, la función gonadal está dirigida por el eje hipotálamo-hipófisis, cuya actividad varía a lo largo de la vida, como se muestra en la figura 10-2.

CUADRO 10-1 Fisiología clínica: síndrome de insensibilidad androgénica

DESCRIPCIÓN DEL CASO. En una niña aparentemente normal se empiezan a desarrollar las mamas a la edad de 11 años y cuando tiene 13, son mayores de lo esperado para su edad. Sin embargo, a los 16 años aún no ha empezado a menstruar y tiene escaso vello púbico y axilar. En la exploración pélvica, un ginecólogo aprecia la presencia de testículos y de una vagina corta, y la ausencia de cérvix, ovarios o útero. La evaluación cromosómica muestra que la chica tiene un genotipo XY. Sospechando una forma del síndrome de insensibilidad androgénica (feminización testicular), el médico solicita pruebas de fijación de andrógenos en fibroblastos de la piel genital. Los estudios muestran la ausencia de fijación de la testosterona y de la dihidrotestosterona, lo que sugiere la ausencia de receptores en este tejido o bien que éstos son defectuosos. La paciente presenta unas concentraciones ligeramente elevadas de testosterona y concentraciones elevadas de hormona luteinizante (LH). Se somete a la joven a una extirpación de los testículos y recibe un tratamiento de reemplazo estrogénico intermitente. No obstante, se le advierte que no tendrá ciclos menstruales ni podrá tener hijos.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Esta paciente tiene un fenotipo femenino con genitales externos femeninos (vagina inferior, clítoris y labios). En el momento de la pubertad, la paciente desarrolla mamas. Sin embargo, tiene un genotipo masculino (XY) y gónadas masculinas (testículos).

La base de esta alteración, una forma de síndrome de insensibilidad androgénica, es la falta de receptores androgénicos en los tejidos diana, lo que da como resultado una resistencia a los andrógenos. Sus testículos, que son normales, segregan tanto hormona antimülleriana como testosterona en útero. Como en los hombres normales, la hormona antimülleriana suprime el desarrollo de los conductos de Müller en útero. Por ello la paciente carece de trompas de Falopio, útero y parte superior de la vagina. Los testículos también segregan testosterona en útero, lo que *debería* haber estimulado el crecimiento y diferenciación de los conductos de Wolff a un tracto genital masculino, junto con el desarrollo de genitales externos masculinos. Sin embargo, *ninguno* de ellos se desarrolló porque los tejidos diana carecen del receptor androgénico. Por ello, aunque los testículos segregaban cantidades normales de testosterona, ésta no podía actuar sobre los tejidos del tracto genital masculino. La falta de receptores androgénicos también explica la escasez de vello corporal de la joven en el momento de la pubertad. Existe un fenotipo femenino (vagina corta, labios y clítoris) puesto que, en ausencia de receptores para la testosterona, el feto desarrolla un fenotipo femenino «por defecto».

Las mamas de la paciente se desarrollaron en la pubertad debido a que sus testículos producían estradiol a partir de la testosterona, estimulado por las elevadas concentraciones circulantes de LH. El estradiol promueve el desarrollo mamario.

TRATAMIENTO. Deben extirparse los testículos puesto que, en el síndrome de insensibilidad androgénica, éstos pueden desarrollar una neoplasia. Después de la extirpación (y, por tanto, de la eliminación de la fuente testicular de estradiol), la paciente debe tratarse con terapia estrogénica para mantener sus mamas. Sin embargo no podrá tener hijos dado que carece de ovarios y de útero.

CUADRO 10-2 Fisiología clínica: hiperplasia suprarrenal congénita

DESCRIPCIÓN DEL CASO. En el momento del nacimiento se aprecia que un niño presenta genitales externos ambiguos. No existe pene y el clítoris se encuentra significativamente aumentado. La evaluación cromosómica muestra un genotipo XX. Se descubre que tiene ovarios pero no testículos. Las pruebas confirman que el bebé presenta una forma de hiperplasia suprarrenal que consiste en la ausencia congénita de la enzima corticosuprarrenal 21β-hidroxilasa. El tratamiento consiste en la reconstrucción quirúrgica de los genitales externos para conformar un fenotipo femenino, junto con la administración de glucocorticoides y mineralocorticoides. El bebé ser criará como una niña.

EXPLICACIÓN DEL CASO. El bebé presenta una ausencia congénita de 21β-hidroxilasa, la enzima suprarrenal que normalmente convierte a los precursores esteroideos a mineralocorticoides y cortisol (v. cap. 9, fig. 9-22). Como resultado de este defecto, los precursores esteroideos se acumulan antes del bloqueo enzimático y se dirigen hacia la producción de andrógenos suprarrenales, dehidroepiandrosterona y androstendiona. Las elevadas concentraciones de andrógenos causaron la masculinización de los genitales externos (agrandamiento del clítoris) en útero. El genotipo es XX (femenino) y los órganos internos son femeninos, incluidos los ovarios, las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Estos órganos se desarrollan debido a que, en ausencia de testículos, no existe una fuente de hormona antimülleriana para inhibir la diferenciación de los conductos de Müller en el tracto genital femenino. Existe una hiperplasia de la corteza suprarrenal dado que la ausencia de cortisol incrementa la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que tiene un efecto trófico sobre la corteza suprarrenal.

TRATAMIENTO. La corrección quirúrgica de los genitales externos ambiguos comporta la reconstrucción para conformar un fenotipo femenino. Dado que la bebé tiene unos ovarios, unas trompas de Falopio y un útero normales, en un futuro tendrá la pubertad con ciclos menstruales normales y mantendrá su capacidad reproductiva. El tratamiento hormonal de sustitución tiene dos objetivos: (1) reponer los glucocorticoides y mineralocorticoides suprarrenales ausentes, y (2) suprimir la secreción de ACTH (por la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la hipófisis anterior) con objeto de reducir la producción suprarrenal de andrógenos y de prevenir una posterior masculinización.

La secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona hipotalámica, empieza en la cuarta semana de vida intrauterina, pero sus concentraciones permanecen bajas hasta la pubertad. La secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), las hormonas de la hipófisis anterior, empieza entre las semanas 10 y 12. Al igual que la GnRH, las concentraciones de FSH y de LH permanecen bajas hasta la pubertad. Durante la infancia, las concentraciones de FSH son relativamente mayores que las de LH.

Durante la pubertad y a lo largo de los años reproductivos, el patrón secretorio cambiará: se incrementa la secreción de GnRH, FSH y LH y se convierte en pulsátil. Las concentraciones relativas de FSH y de LH se invierten,

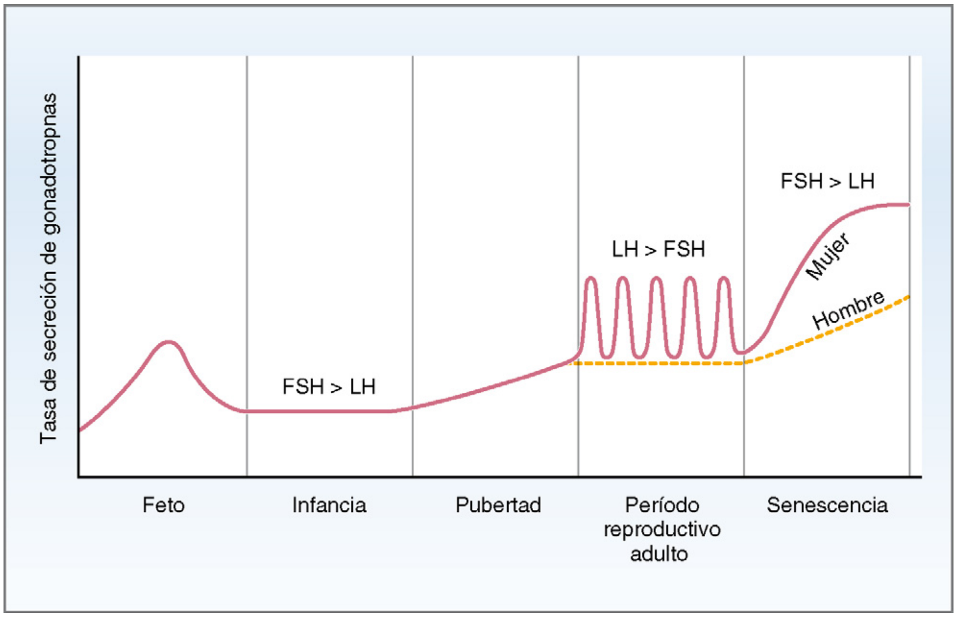


Figura 10-2 **Secreción de gonadotropinas a lo largo de la vida en hombres y mujeres.** FSH, hormona folículo-estimulante; LH, Hormona luteinizante.

pasando a ser mayores las concentraciones de LH que las de FSH. Además, en las mujeres, existe un ciclo de secreción de gonadotropinas de 28 días denominado ciclo menstrual.

Finalmente, en la senescencia las concentraciones de secreción de gonadotropinas aún se incrementan más, pasando a ser mayores las concentraciones de FSH que las de LH, al igual que en la infancia.

SECRECIÓN PULSÁTIL DE GnRH, FSH Y LH

El fenómeno inicial en la pubertad es el inicio de la **secreción pulsátil de GnRH.** Este nuevo patrón de GnRH provoca la **secreción pulsátil de FSH y de LH** paralelamente por el lóbulo anterior de la hipófisis. Uno de los fenómenos más precoces de la pubertad es la aparición de grandes pulsos nocturnos de LH. Otro importante fenómeno inicial de la pubertad es un incremento en la sensibilidad del receptor de GnRH en la hipófisis anterior. Así, en este período, la GnRH regula al alza a su propio receptor en la hipófisis anterior, de modo que una determinada concentración de GnRH produce una mayor estimulación de la secreción de FSH y de LH. Además, hay un cambio en las tasas relativas de secreción de las dos hormonas de la hipófisis anterior. En la pubertad y a lo largo del período reproductivo, las concentraciones de LH son mayores que las de FSH (en comparación con la infancia y la senescencia, cuando la FSH es mayor que la LH).

La secreción pulsátil de FSH y de LH estimula la secreción de hormonas esteroideas gonadales, testosterona y estradiol. Las concentraciones circulantes elevadas de las hormonas esteroideas sexuales serán responsables de la aparición de las características sexuales secundarias en la pubertad.

El inicio del proceso de maduración en la pubertad está programado genéticamente, y la existencia de patrones familiares es evidente. Por ejemplo, la edad de la menarquia (inicio de las reglas) es similar entre madres e hijas. Sin embargo, siguen siendo un misterio los mecanismos subyacentes de la secreción pulsátil de GnRH. Puede que exista una maduración gradual de las neuronas hipotalámicas que sintetizan y segregan GnRH. El sistema nervioso central y el estado nutricional pueden alterar el proceso. Por ejemplo, el estrés extremo o la deprivación calórica retrasa el inicio de la pubertad en chicas. Se ha sugerido que la melatonina podría intervenir en el inicio de la pubertad. La glándula pineal segrega melatonina, que *puede ser* un inhibidor natural de la liberación de GnRH. Las mayores concentraciones de melatonina se encuentran durante la infancia, descienden en la edad adulta y esta disminución puede liberar la inhibición de la secreción de GnRH. La observación de que la extirpación de la glándula pineal precipita la pubertad precoz apoya este papel de la melatonina.

CARACTERÍSTICAS DE LA PUBERTAD

Como se ha indicado, los fenómenos biológicos de la pubertad se ponen en marcha por el inicio de la actividad pulsátil del eje hipotálamo-hipófisis anterior. A su vez, esta actividad pulsátil o en brotes hace que los testículos y los ovarios segreguen sus respectivas hormonas sexuales. La pulsatilidad del eje hipotálamo-hipofisario es *precisa* para la función reproductiva normal, como puede verse en el tratamiento de las personas con pubertad retardada causada por una deficiencia de GnRH. Si se administra un análogo de la GnRH en pulsos intermitentes para reproducir el patrón secretorio pulsátil normal, se iniciará la pubertad y se establecerá la función reproductiva. Sin embargo, si se administra un análogo de la GnRH de acción prolongada, no se iniciará la pubertad. En la figura 10-3 se ilustran los fenómenos de la pubertad y su momento de presentación.

En los **niños**, la pubertad se asocia con la activación del eje hipotálamo-hipofisario, la proliferación de las células de Leydig en el testículo y una síntesis y secreción incrementada de testosterona por las células de Leydig. Se produce un crecimiento de los testículos, principalmente debido al incremento del número de túbulos seminíferos. Crecen los órganos sexuales accesorios, como la próstata. Tiene lugar un brote de crecimiento lineal pronunciado y la epífisis se acaba cerrando cuando se alcanza la altura adulta. Como se incrementan las concentraciones plasmáticas de testosterona, aparece vello púbico y axilar,

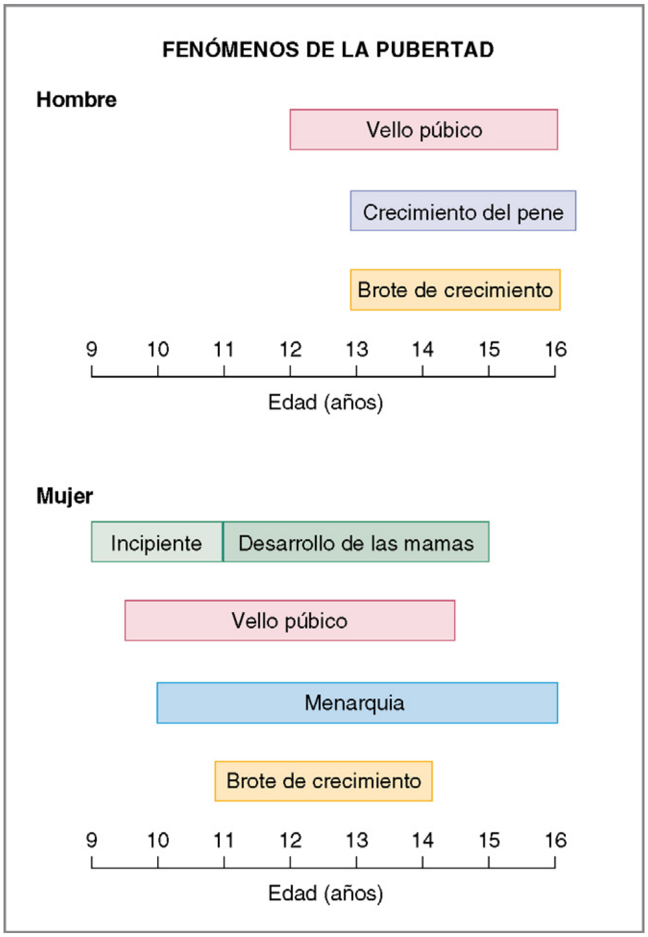


Figura 10-3 **Principales fenómenos de la pubertad en hombres y mujeres.**

y el pene crece, la voz se hace más grave y se inicia la espermatogénesis.

En las **niñas,** la pubertad también se asocia con la activación del eje hipotálamo-hipofisario, que conduce a la síntesis de estradiol por los ovarios. El primer signo evidente de pubertad en las niñas es la aparición del botón mamario, al que sigue la aparición de la **menarquia,** el inicio de los ciclos menstruales, unos 2 años después. El brote de crecimiento y el cierre de las epífisis generalmente se inicia y concluye antes en las niñas que en los niños. La **adrenarquia** o aparición de vello púbico y axilar precede a la menarquia y dependen del aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales.

Fisiología reproductiva masculina

ESTRUCTURA DE LOS TESTÍCULOS

Las gónadas masculinas son los **testículos**, que tienen dos funciones: la espermatogénesis y la secreción de testosterona. Normalmente, los testículos ocupan el escroto, que se encuentra en el exterior de la cavidad corporal y que se mantiene a una temperatura de entre 35 y 36 °C, o entre 1 y 2 °C por debajo de la temperatura corporal. Esta temperatura es esencial para la espermatogénesis normal y se mantiene gracias a una disposición en contracorriente de las arterias y las venas testiculares, que facilita el intercambio de calor.

El 80% de la masa del testículo adulto está formado por los **túbulos seminíferos,** que producen los espermatozoides. Son asas convolutas de entre 120 y 300 μm de diámetro que se disponen en lóbulos y se rodean de tejido conectivo. El recubrimiento epitelial de los túbulos seminíferos está constituido por 3 tipos de células: las espermatogonias, que son las células madre; los espermatocitos, que son células a mitad del proceso de convertirse en espermatozoides, y las células de Sertoli, que dan apoyo a los espermatozoides en desarrollo.

Las **células de Sertoli** tapizan los túbulos seminíferos y cumplen tres importantes funciones de soporte de la espermatogénesis. (1) Proporcionan nutrientes para los espermatozoides en fase de diferenciación (que se encuentran aislados de la circulación sanguínea). (2) Forman uniones herméticas entre sí, creando una barrera entre los testículos y el torrente sanguíneo **(barrera hematotesticular).** La barrera hematotesticular tiene una permeabilidad selectiva, permitiendo que determinadas sustancias «autorizadas», como la testosterona, puedan atravesarla, pero impidiendo que sustancias nocivas puedan lesionar a los espermatozoides en desarrollo. (3) Segregan un líquido acuoso en el lumen de los túbulos seminíferos que ayuda al transporte de los espermatozoides a través de los túbulos hacia el interior del epidídimo.

El 20% restante del testículo adulto corresponde a tejido conectivo que se encuentra salpicado de **células de Leydig**. Su función es la síntesis y secreción de testosterona, la hormona esteroidea sexual masculina. Ésta tiene efectos tanto locales (paracrinos) que apoyan la espermatogénesis en las células de Sertoli y efectos endocrinos en otros órganos diana (p. ej., músculo esquelético y próstata).

ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis se produce de manera continuada a lo largo de la vida reproductiva del hombre, desde la pubertad hasta la senectud. Tiene lugar a lo largo de los túbulos seminíferos y el proceso puede dividirse en tres fases: (1) **Divisiones mitóticas** de espermatogonias que generan espermatocitos, que estarán destinados a convertirse en espermatozoides maduros. (2) **Divisiones meióticas** de los espermatocitos, que reducen el número de cromosomas y producen espermátidas haploides. (3) La espermiogénesis, en la que las espermátidas se transforman en espermatozoides maduros por la pérdida del citoplasma y el desarrolllo de un flagelo (fig. 10-4). Un ciclo completo de espermatogénesis requiere alrededor de **64 días**. El ciclo de la espermatogénesis sigue una organización temporal denominada **onda espermatogénica**, que asegura la producción continuada de espermatozoides maduros. Cada día inician el proceso dos millones de espermatogonias y, dado que cada una da lugar a 64 espermatozoides, diariamente se producen 128 millones de espermatozoides.

ALMACENAMIENTO DE LOS ESPERMATOZOIDES, EYACULACIÓN Y FUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SEXUALES ACCESORIAS

Los espermatozoides abandonan los testículos a través de unos conductos que los conducen hacia el **epidídimo**, la localización primaria para la maduración y almacenamiento de los espermatozoides. En el epidídimo permanecen viables durante varios meses.

Durante la **excitación sexual**, las contracciones del músculo liso que rodean los conductos hacen avanzar a los espermatozoides a través del epidídimo. En el momento de la **eyaculación**, los espermatozoides son expulsados hacia el interior de los **vasos deferentes** y después en el interior de la uretra. La ampolla de los vasos deferentes representa un lugar adicional de almacenamiento para los espermatozoides y segrega un líquido rico en **citrato** y **fructosa** que nutre a los espermatozoides eyaculados.

Las **vesículas seminales** segregan un líquido rico en fructosa, citrato, prostaglandinas y fibrinógeno. A medida que los vasos deferentes vacían su contenido de espermatozoides en el conducto eyaculatorio, cada vesícula seminal contribuye con sus secreciones, que también son nutritivas para los espermatozoides del eyaculado. Los espermatozoides presentes en el líquido seminal pueden ayudar a la fertilización de dos modos: (1) Las prostaglandinas reaccionan con el moco cervical para hacerlo más permeable a los espermatozoides. (2) Las prostaglandinas provocan contracciones peristálticas en el tracto reproductivo femenino (es decir, el útero y las trompas de Falopio) para propulsar a los espermatozoides a lo largo del tracto genital femenino.

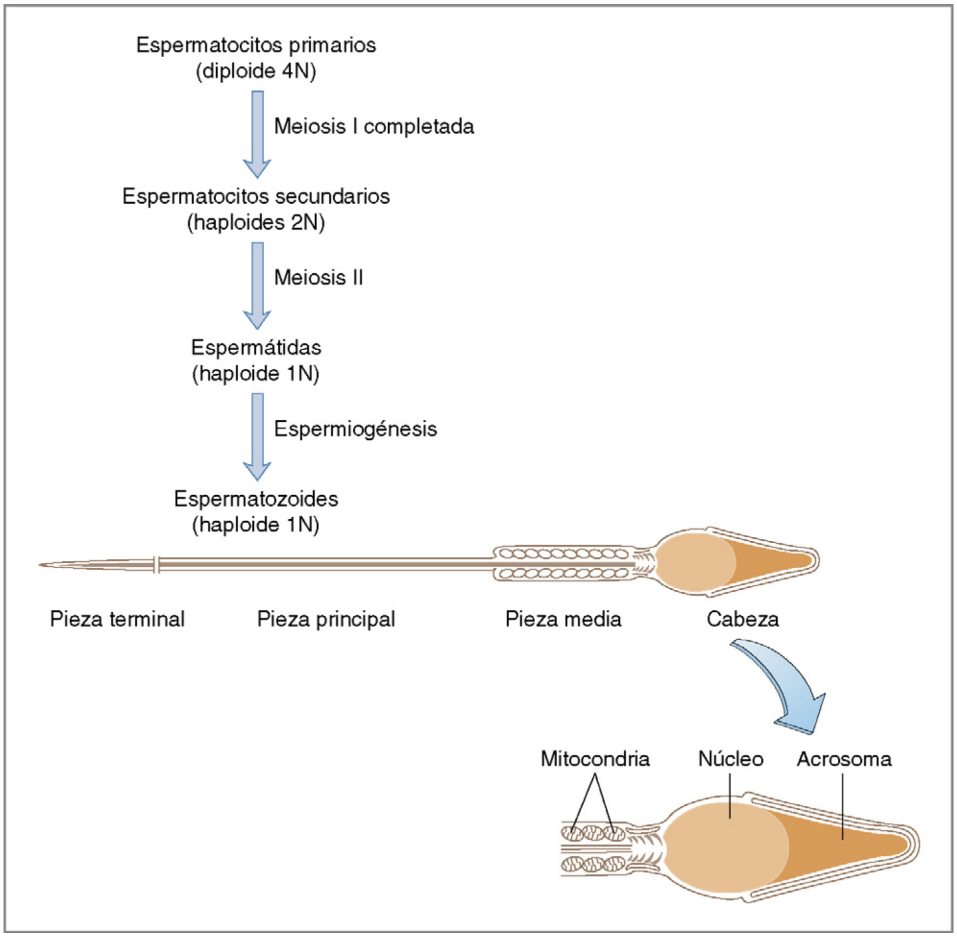


Figura 10-4 **Desarrollo y estructura de los espermatozoides.**

La **próstata** añade su propia secreción al eyaculado, una solución acuosa, lechosa, rica en citrato, calcio y enzimas. La secreción prostática es ligeramente alcalina, lo que incrementa la motilidad de los espermatozoides y ayuda a la fertilización al neutralizar las secreciones ácidas procedentes de los vasos deferentes y la vagina. En conjunto, las secreciones combinadas de las glándulas sexuales accesorias masculinas constituyen el 90% del volumen del semen y los espermatozoides, el 10% restante.

Los espermatozoides eyaculados no pueden fertilizar el ovocito inmediatamente: deben permanecer en el tracto reproductor femenino durante 4 a 6h para que se produzca la **capacitación**. Éste es un proceso mediante el que se lavan los factores inhibitorios del líquido seminal, se libera colesterol de la membrana del espermatozoide y se redistribuyen las proteínas de la membrana. La entrada de calcio en el espermatozoide incrementa su motilidad y su movimiento se transforma, simulando un «latigazo». La capacitación también produce la **reacción acrosómica,** en la que la membrana acrosómica se fusiona con la membrana externa del espermatozoide. Esta fusión produce poros a través de los que pasan enzimas proteolíticas e hidrolíticas que salen del acrosoma, abriendo un camino para que el espermatozoide penetre a través de las cubiertas protectoras del ovocito.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE TESTOSTERONA

La testosterona es la principal hormona androgénica y es sintetizada y segregada por las células de Leydig de los testículos. La vía de la esteroidogénesis testicular (que se muestra en la fig. 10-5) es similar a la descrita antes para la corteza suprarrenal (v. cap. 9, fig. 9-21), con dos diferencias importantes: (1) Los testículos carecen de las enzimas 21β-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa y, por ello, no pueden sintetizar glucocorticoides o mineralocorticoides. (2) Los testículos tienen una enzima adicional, la **17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa**, que convierte la androstendiona a testosterona. Así, el producto androgénico final de los testículos es la testosterona, en vez de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstendiona (los productos androgénicos finales de la corteza suprarrenal).

La testosterona no es activa en todos los tejidos diana androgénicos. En algunos tejidos diana, la **dihidrotestosterona** es el andrógeno activo. En ellos, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona por la acción de la enzima **5α-reductasa**.

El 90% de la testosterona circulante está unida a proteínas del plasma como la **globulina transportadora de los esteroides sexuales** y la albúmina. Dado que sólo la testosterona libre (no unida) es biológicamente activa, la globulina transportadora de los esteroides sexuales

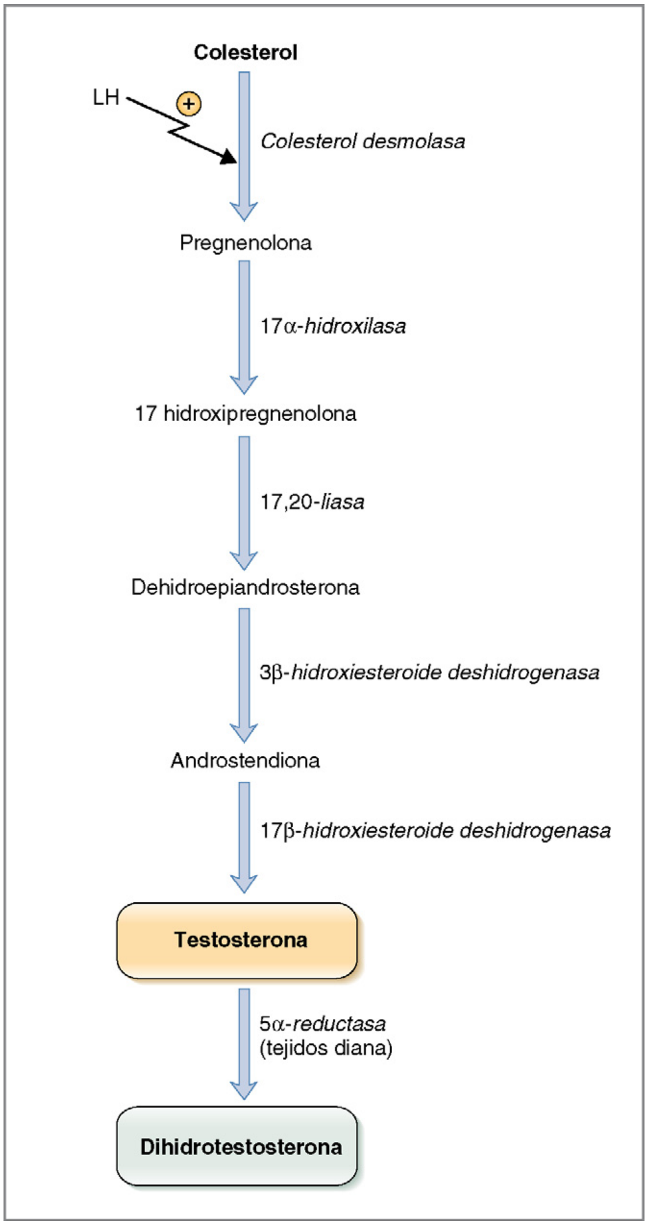


Figura 10-5 Vía biosintética de la testosterona en los testículos. La dihidrotestosterona es sintetizada a partir de la testosterona en los tejidos diana que contienen 5α-reductasa. LH, Hormona luteinizante.

actúa esencialmente como un reservorio de la hormona circulante. La síntesis de la globulina transportadora de los esteroides sexuales está estimulada por los estrógenos e inhibida por los andrógenos.

REGULACIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Ambas funciones de los testículos (la espermatogénesis y la secreción de testosterona) están controladas por el eje hipotálamo-hipofisario (fig. 10-6). La hormona hipotalámica es la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) y las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis son la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

GnRH

La GnRH es un decapéptido segregado por las neuronas hipotalámicas en los **núcleos arcuatos.** La GnRH es segregada a la sangre portal hipotálamo-hipofisaria, siendo liberada en concentraciones elevadas en el lóbulo anterior de la hipófisis. Recuérdese que durante la vida reproductiva, la secreción de GnRH es **pulsátil** y condiciona un patrón secretorio pulsátil paralelo en el lóbulo anterior.

FSH y LH

La FSH y la LH son las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis que estimulan los testículos para que realicen sus funciones espermatogénicas y endocrinológicas. La **FSH** estimula la espermatogénesis y la función de las células de Sertoli. La **LH** estimula las células de Leydig para sintetizar testosterona por el incremento de la actividad de la colesterol desmolasa. Así, la función de la LH en los testículos es paralela a la función de la ACTH en la corteza suprarrenal. Estimula el primer paso de la vía esteroidogénica.

La testosterona segregada por las células de Leydig tiene funciones tanto locales en el interior de los testículos (efectos paracrinos) como en otros tejidos diana (efectos endocrinos): es interesante considerar que la testosterona se difunde desde las células de Leydig hacia las células de Sertoli cercanas, donde refuerza la acción espermatogénica de la FSH. Extratesticularmente, la testosterona se secreta a la circulación general y se vehiculiza hacia los tejidos diana.

Retroalimentación negativa

En el hombre, el eje hipotálamo-hipofisario es controlado por **retroalimentación negativa.** Ésta tiene dos vías: en la primera, la **testosterona** por sí misma actúa tanto sobre el hipotálamo como sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, donde inhibe la secreción de GnRH y de LH. A nivel hipotalámico, la testosterona reduce tanto la frecuencia como la amplitud de los pulsos de GnRH. En la segunda vía, las células de Sertoli segregan una sustancia denominada **inhibina.** Es una glucoproteína que actúa como inhibidora por retroalimentación negativa de la secreción de FSH por la hipófisis anterior. Así, las células de Sertoli, que producen espermatozoides, sintetizan su propio inhibidor de retroalimentación, que sirve como indicador de la actividad espermatogénica de los testículos.

El control por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario se puede observar cuando las concentraciones circulantes de testosterona se reducen (p. ej., cuando se extirpan los testículos). Bajo estas circunstancias, la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GnRH, FSH y LH se *incrementan* mediante la disminución de la inhibición por retroalimentación negativa por la testosterona actuando sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior.

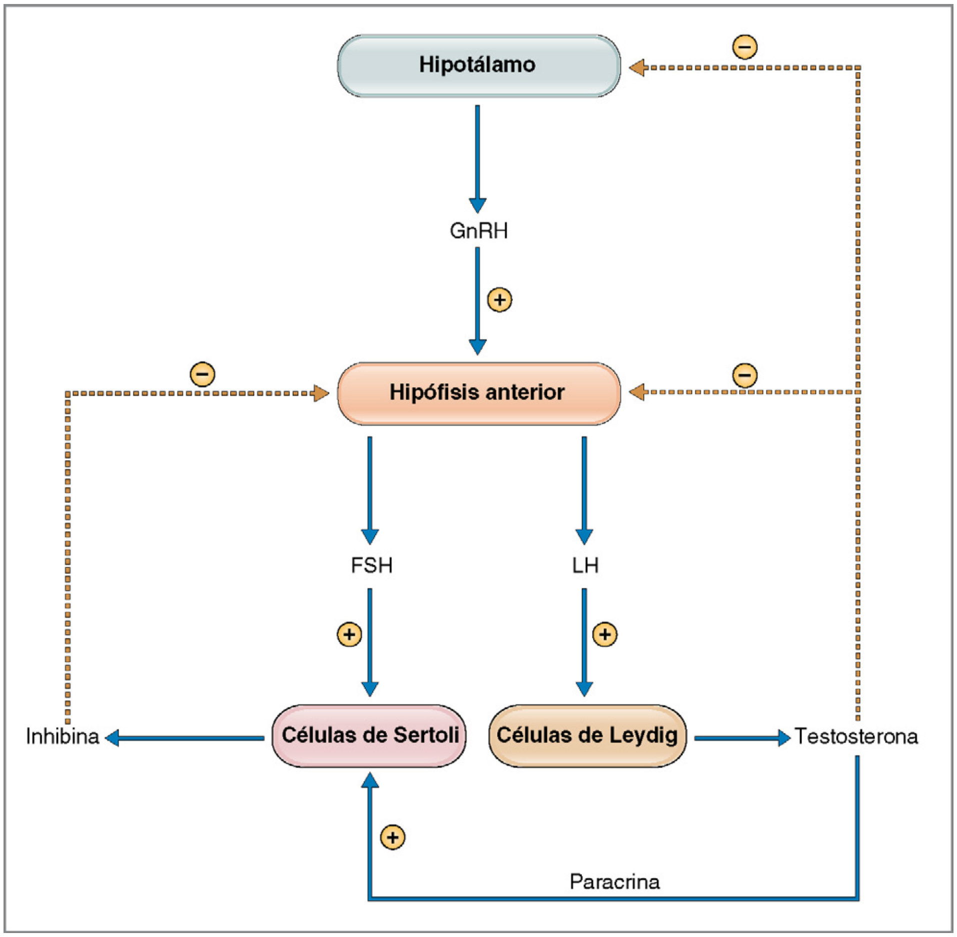


Figura 10-6 **Control de la secreción de hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) en hombres.**

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS

En algunos tejidos diana, la testosterona es la hormona androgénica activa. En otros tejidos diana, la testosterona debe ser activada a dihidrotestosterona por la acción de la **5α-reductasa** (cuadro 10-3). La tabla 10-1 enumera los tejidos diana para la testosterona y la dihidotestosterona y sus respectivas acciones.

- La **testosterona** es responsable de la diferenciación del tracto genital interno masculino: el epidídimo, los vasos deferentes y las vesículas seminales. En la pubertad, la testosterona es responsable del incremento de la masa muscular, del brote de crecimiento puberal, del cierre de las placas epifisarias, del crecimiento del pene y de las vesículas seminales, del cambio de la voz, de la espermatogénesis y de la libido. Finalmente, como se ha mencionado antes, la testosterona media los efectos de retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior y el hipotálamo.
- La **dihidrotestosterona** es responsable de la diferenciación fetal de los genitales externos masculinos (es decir, pene, escroto y próstata), de la distribución masculina del vello y del patrón de alopecia masculino, de la actividad de las glándulas sebáceas y del crecimiento de la próstata.

Los **inhibidores de la 5α-reductasa,** como el **finasteride,** bloquean la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona y, por ello, bloquean la producción de andrógenos activos en algunos tejidos diana. Dado que el crecimiento de la próstata y el patrón de alopecia masculina dependen de la dihidrotestosterona más que de la testosterona, los inhibidores de la 5α-reductasa pueden utilizarse para la **hipertrofia benigna de la próstata** y para la pérdida de pelo en los hombres.

El **mecanismo de acción** de los andrógenos se inicia con la unión de la testosterona o de la dihidrotestosterona al receptor androgénico en las células de los tejidos diana. El complejo andrógeno-receptor se internaliza en el interior del núcleo, donde induce la transcripción génica. Se generan nuevos ribonucleótidos mensajeros (ARNm) que se traducen en nuevas proteínas responsables de las diferentes acciones fisiológicas de los andrógenos.

Fisiología reproductiva femenina

Las gónadas femeninas son los **ovarios** que, junto con el útero y las trompas de Falopio, constituyen el tracto reproductivo femenino. Los ovarios, análogos a los testículos

CUADRO 10-3 Fisiología clínica: deficiencia de 5α-reductasa

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Jenny nació con lo que parecía un clítoris agrandado, aunque ni sus padres ni su médico cuestionaron la alteración. En la actualidad, a los 13 años de edad, las amigas de Jenny están desarrollando mamas e iniciando los períodos menstruales, pero ella no presenta ninguno de estos cambios. De hecho, su voz se está volviendo grave, se está poniendo musculosa como los niños y su clítoris agrandado está creciendo aún más. Jenny es diagnosticada de una forma de seudohermafroditismo femenino que está ocasionado por la deficiencia de 5α-reductasa. En la exploración física se aprecia la ausencia de ovarios y de útero, la existencia de un fondo vaginal ciego, una pequeña próstata, un pene, testículos descendidos e hipospadias (abertura uretral que se abre en la cara ventral del pene). Tiene una musculatura masculina, pero carece de vello corporal, vello facial o de acné. Se confirmó un genotipo 46, XY y el análisis de sangre mostró unas concentraciones entre normales y elevadas de testosterona, junto con una concentración baja de dihidrotestosterona. Los fibroblastos de la piel genital carecían de actividad 5α-reductasa.

EXPLICACIÓN DEL CASO. Jenny es genotípicamente un hombre con testículos y sin ovarios. Sus testículos segregan testosterona, pero carece de la enzima 5α-reductasa. En los hombres normales, algunos tejidos diana androgénicos contienen 5α-reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. En estos tejidos la dihidrotestosterona es el andrógeno activo. Las acciones androgénicas que utilizan la dihidrotestosterona incluyen la diferenciación de los genitales externos masculinos, la estimulación de los folículos pilosos, el patrón de alopecia masculino, la actividad de las glándulas sebáceas y el crecimiento de la próstata. Otros tejidos diana androgénicos en hombres normales no contienen 5α-reductasa y no sintetizan dihidrotestosterona. En estos tejidos, la testosterona es activa. Las acciones androgénicas que responden directamente a la testosterona incluyen la diferenciación del tracto genital interno (epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales), el desarrollo de la masa muscular, el brote de crecimiento puberal, el crecimiento del pene, el cambio de la voz, la espermatogénesis y la libido.

Como genéticamente es un hombre (46, XY), la presencia de cromosoma Y determina que Jenny tendría testículos. Prenatalmente, los testículos sintetizaron hormona antimülleriana y testosterona. La hormona antimülleriana suprimió el desarrollo de los conductos de Müller en el tracto genital interno femenino, de modo que Jenny no tiene trompas de Falopio ni tercio superior de la vagina. La testosterona ocasionó la diferenciación de los conductos de Wolff en el tracto genital masculino (epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales), un proceso que no requiere dihidrotestosterona y por ello se produce aunque carezca de 5α-reductasa. Sin embargo, la diferenciación de los genitales externos (pene, escroto) requiere de la dihidrotestosterona. Por ello, la deficiencia de 5α-reductasa implicó que los genitales externos de Jenny no se desarrollaran con normalidad. Al llegar la pubertad, el clítoris creció y se convirtió más bien en un pene debido a las concentraciones circulantes elevadas-normales de testosterona. Aparentemente, con unas concentraciones suficientemente elevadas, los receptores androgénicos que median el crecimiento de los genitales externos pueden ser activados. Su voz se ha hecho profunda y ha adquirido masa muscular esquelética, acciones mediadas por la testosterona y que no requieren la conversión a dihidrotestosterona. A pesar de adquirir muchas características masculinas, Jenny no ha desarrollado vello facial dado que los folículos pilosos requieren dihidrotestosterona. No ha desarrollado mamas por carecer de ovarios, que en las mujeres normales son la fuente de los estrógenos requeridos para el desarrollo mamario.

TRATAMIENTO. Si Jenny decide continuar su vida como mujer, será necesario extraerle los testículos, que producen testosterona que le causa una masculinización selectiva (crecimiento del pene, cambio en la voz, masa muscular, etc.). Además, debido a la ausencia de ovarios, Jenny carece de una fuente endógena de estrógenos necesarios para el desarrollo mamario y para la distribución femenina de la grasa corporal. Por ello, requeriría tratamiento estrogénico suplementario. Cabe la posibilidad de corregir quirúrgicamente su introito. Sin embargo, incluso con la cirugía, no será capaz de tener hijos debido a que carece de ovarios y de tracto genital femenino interno. Si Jenny decide vivir el resto de su vida como hombre, se utilizarán como tratamiento compuestos androgénicos que no requieren de la 5α-reducción para ser activos. Este suplemento androgénico completará el proceso de masculinización, incluido el desarrollo del cuerpo masculino y el vello facial, la actividad de las glándulas sebáceas, el crecimiento de la próstata y, más tarde, del patrón de alopecia masculino.

Tabla 10-1 Acciones de los andrógenos en los tejidos diana

Mediadas por testosterona	Mediadas por dihidrotestosterona
Diferenciación del epidídimo, de los vasos deferentes y de las vesículas seminales	Diferenciación del pene, escroto y próstata
Incremento de la masa muscular	Distribución masculina del vello
Brote de crecimiento puberal	Patrón de alopecia masculina
Cese del brote de crecimiento puberal (cierre epifisario)	Actividad de las glándulas sebáceas
Crecimiento del pene y de las vesículas seminales	Crecimiento de la próstata
Voz grave	
Espermatogénesis	
Retroalimentación negativa de la hipófisis anterior	
Libido	

en el hombre, tienen dos funciones: la oogénesis y la secreción de hormonas esteroideas sexuales femeninas: la progesterona y los estrógenos. Cada ovario adulto está fijado al útero mediante ligamentos y a lo largo de éstos, se encuentran las arterias, las venas, los vasos linfáticos y los nervios.

El ovario tiene tres zonas. La **corteza** es la zona mayor y más externa. Está tapizada por el epitelio germinal y contiene todos los oocitos, cada uno de los cuales está incluido en un folículo. Los folículos ováricos también son responsables de la síntesis de las hormonas esteroideas. La **médula** es la zona intermedia y está formada por una mezcla de tipos celulares. El **hilio** es la zona más interna, a través de la que pasan los vasos sanguíneos y linfáticos.

Las hormonas esteroideas ováricas tienen funciones paracrinas y endocrinas. Localmente, en el interior de los ovarios, las hormonas esteroideas ováricas actúan apoyando el desarrollo de los ovocitos. Sistémicamente, las hormonas esteroideas ováricas actúan sobre gran variedad de tejidos diana, incluidos el útero, las mamas y el hueso.

La unidad funcional de los ovarios es el **folículo ovárico simple**, que consta de una célula germinal rodeada por células endocrinas. Cuando está completamente desarrollado, el folículo ovárico tiene varias funciones importantísimas: proporciona nutriente para el oocito en desarrollo, libera al oocito en el momento adecuado (ovulación), prepara la vagina y las trompas de Falopio para ayudar a que el espermatozoide fertilice el huevo, prepara el recubrimiento interno del útero para la implantación del huevo fertilizado y, en caso de fertilización, mantiene la producción hormonal esteroidea para el feto hasta que la placenta puede asumir este papel.

OOGÉNESIS

En los ovarios en desarrollo, las células germinales primordiales producen oogonias mediante divisiones mitóticas hasta la semana 20 a 24 de vida intrauterina. En ese momento, existirán alrededor de 7 millones de oogonias. Desde la semana gestacional 8 o 9, algunas de estas oogonias entran en profase de la meiosis y se convierten en oocitos primarios. El proceso meiótico continúa hasta unos 6 meses después del nacimiento, momento en el que todas las oogonias han pasado a ser oocitos. Éstos permanecen en un estado de profase suspendida; la primera división meiótica no se completará hasta que ocurra la ovulación, muchos años después. Simultáneamente, se produce una destrucción de oocitos. En el momento del nacimiento sólo quedan 2 millones de oocitos. En la pubertad, este número se ha reducido a 400.000. En la menopausia (que marca el fin del período reproductivo) quedan pocos o ninguno. Mientras que el hombre continúa produciendo espermatogonias y espermatozoides, las mujeres no producen oogonias y su función depende de una reserva menguante de oocitos.

El **desarrollo de los folículos ováricos** se produce en los siguientes estadios, que se representan en la figura 10-7:

1. **Primer estadio.** El primer estadio del desarrollo folicular es paralelo a la profase del oocito. Así, el primer estadio del folículo ovárico dura muchos años. La duración más breve de este primer estadio es de unos 13 años (la edad aproximada de la primera ovulación). La duración mayor es de 50 años (la edad aproximada de la menopausia). A medida que el oocito primario crece, las células de la granulosa proliferan y alimentan al oocito con nutrientes y hormonas esteroideas. Durante este estadio, el folículo primordial se desarrolla dando lugar al **folículo primario,** se desarrollan las células de la teca interna y las células de la granulosa empiezan a segregar líquido. Ningún folículo progresa más allá de este primer estadio en los ovarios prepuberales.

2. **Segundo estadio.** Se produce con mucha más rapidez que el primero. Tiene lugar a lo largo de un período de 70 a 85 días y se produce única y exclusivamente durante el período reproductivo. Durante cada ciclo menstrual, unos pocos folículos entran en esta secuencia. En la zona central del folículo (antro) se acumula un líquido que contiene hormonas esteroideas, mucopolisacáridos, proteínas y FSH. Las hormonas esteroideas alcanzan el antro por secreción directa desde las células de la granulosa. Las células de la granulosa y de la teca continúan su crecimiento. Al final del segundo estadio el folículo se denomina **folículo de Graaf**, y tiene un diámetro medio de entre 2 y 5 mm.

3. **Tercer estadio.** Es el más rápido y se produce entre 5 y 7 días tras la menstruación (que marca el final del ciclo precedente). Un único folículo de Graaf adquiere la dominancia sobre la cohorte mientras que el resto remite. En el curso de 48 h, el **folículo dominante** crece hasta alcanzar 20 mm de diámetro. En el día 14 de un ciclo menstrual de 28 días se produce la **ovulación** y el folículo dominante se rompe y libera el oocito en la cavidad peritoneal. En este momento se completa la primera división meiótica y el oocito secundario resultante entra en la trompa de Falopio cercana, donde empieza la segunda división meiótica. A este nivel, si se produce la fertilización por un espermatozoide se completará la segunda división meiótica, produciendo un ovocito haploide con 23 cromosomas.

Los elementos residuales de un folículo primario roto forman el **cuerpo lúteo.** Principalmente está compuesto por células de la granulosa, pero también por células de la teca, capilares y fibroblastos. El cuerpo lúteo sintetiza y segrega hormonas esteroideas, que son precisas para la implantación y mantenimiento del zigoto, en el caso de que ocurra la fertilización. Si ésta *se produce,* el cuerpo lúteo segregará hormonas esteroideas hasta que la placenta asuma este papel, más adelante en el curso del embarazo. Si la fertilización *no se produce,* el cuerpo lúteo involuciona durante los siguientes 14 días (la segunda parte del ciclo menstrual) y se ve reemplazado por una cicatriz denominada **corpus albicans**.

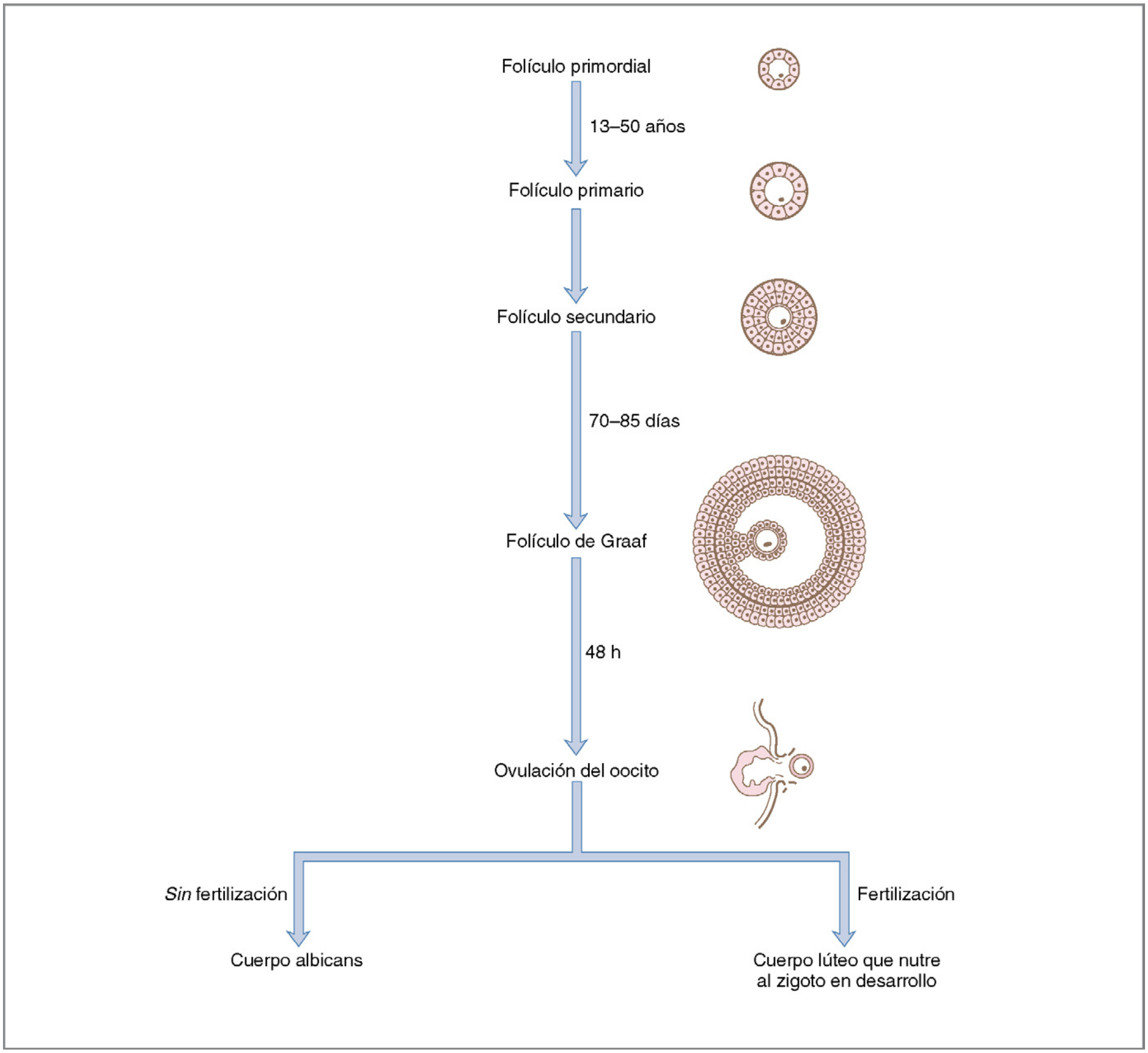

Folículo primordial
13–50 años
Folículo primario
Folículo secundario
70–85 días
Folículo de Graaf
48 h
Ovulación del oocito
Sin fertilización
Fertilización
Cuerpo albicans
Cuerpo lúteo que nutre al zigoto en desarrollo

Figura 10-7 **Desarrollo del ovocito desde el folículo primordial.** Si se produce fertilización, el cuerpo lúteo secreta hormonas esteroideas y da soporte al zigoto en desarrollo. Si no se produce la fertilización, el cuerpo lúteo involuciona y se convierte en corpus albicans.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE ESTRÓGENOS Y DE PROGESTERONA

Las hormonas esteroideas ováricas, la progesterona y el 17β-estradiol se sintetizan en los folículos ováricos mediante una serie de funciones combinadas de las **células de la granulosa** y de las **células de la teca** (fig. 10-8). Virtualmente, todos los pasos de la biosíntesis son los mismos que los descritos antes para la corteza suprarrenal y los testículos. Recuérdese que la corteza suprarrenal produce todos los intermediarios hasta el nivel de la androstendiona pero, puesto que carece de la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, no será capaz de sintetizar testosterona. Recuérdese también que los testículos, que sí poseen 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, sí que producen testosterona como principal producto hormonal. En los ovarios se encuentran *todos* los pasos de la biosíntesis, *incluida* la **aromatasa**, que convierte la testosterona a 17β-estradiol, el principal estrógeno ovárico.

La progesterona y el 17β-estradiol se sintetizan del siguiente modo: las células de la teca sintetizan y segregan progesterona. Las células de la teca también sintetizan androstendiona. Esta androstendiona se difunde desde las células de la teca hacia las células de la granulosa próximas, que poseen 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y aromatasa. En las células de la granulosa, la androstendiona se convierte en testosterona y ésta después se convierte en 17β-estradiol. Tanto la FSH como la

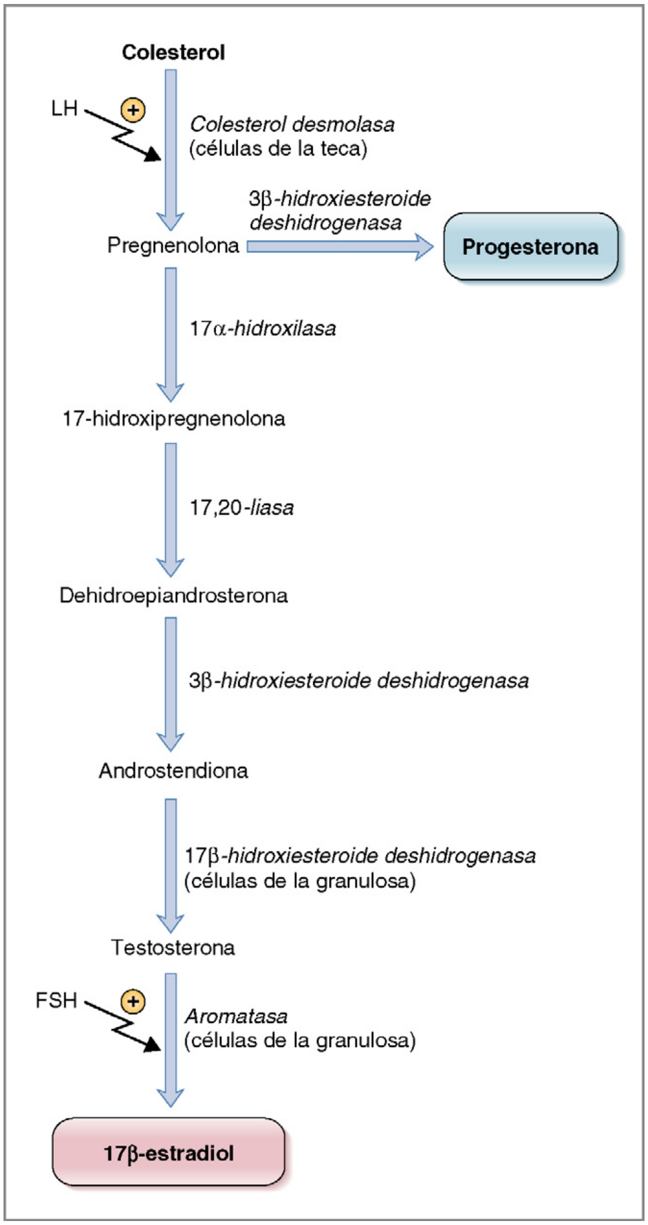

Colesterol
LH
+
Colesterol desmolasa
(células de la teca)
3β-hidroxiesteroide
deshidrogenasa
Pregnenolona
Progesterona
17α-hidroxilasa
17-hidroxipregnenolona
17,20-liasa
Dehidroepiandrosterona
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Androstendiona
17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
(células de la granulosa)
Testosterona
FSH
+
Aromatasa
(células de la granulosa)
17β-estradiol

Figura 10-8 **Vía biosintética de la progesterona y del 17β-estradiol en los ovarios.** La hormona luteinizante (LH) estimula la colesterol desmolasa en las células de la teca. La hormona folículo-estimulante (FSH) estimula la aromatasa en las células de la granulosa.

LH participan en el proceso biosintético. La LH estimula la colesterol desmolasa en las células de la teca, el primer paso en la vía metabólica de biosíntesis (paralelamente a lo que ocurre en los testículos). La **FSH** estimula la aromatasa en las células de la granulosa, el último paso en la síntesis del 17β-estradiol.

REGULACIÓN DE LOS OVARIOS

Ya se ha mencionado que los ovarios tienen dos funciones: la oogénesis y la secreción de hormonas esteroideas sexuales femeninas. Las dos funciones están controladas por el eje hipotálamo-hipofisario. Al igual que en los testículos, la hormona hipotalámica es GnRH y las hormonas de la hipófisis anterior son FSH y LH.

GnRH

Igual que la función testicular en el hombre, la función ovárica de la mujer está conducida por la actividad **pulsátil** del eje hipotálamo-hipofisario. La GnRH pasa directamente al lóbulo anterior de la hipófisis a una concentración elevada, donde estimula la secreción pulsátil de FSH y LH. La FSH y la LH actúan sobre los ovarios para estimular el desarrollo folicular y la ovulación, además de para estimular la síntesis de hormonas esteroideas sexuales femeninas.

FSH y LH

Para comprender el control hipotálamo-hipofisario de los ovarios, es necesario considerar su comportamiento cíclico. Cada 28 días se repite una secuencia cíclica de desarrollo folicular, ovulación y formación y degeneración del cuerpo lúteo, que constituye el **ciclo menstrual**. Los primeros 14 días del ciclo menstrual son los del desarrollo folicular y se denominan **fase folicular**. Los últimos 14 días del ciclo menstrual están dominados por el cuerpo lúteo y son la **fase lútea**. En el punto medio del ciclo, entre la fase folicular y la lútea, tiene lugar la **ovulación**.

Las acciones de la FSH y la LH sobre el desarrollo folicular y la ovulación se explican como sigue:

- **FSH.** Las células de la granulosa son las únicas células ováricas con receptores FSH. Las acciones iniciales de la FSH estimulan el crecimiento de las células de la granulosa en los folículos primarios y estimulan la síntesis de estradiol. El estradiol producido localmente apoya el efecto trófico del FSH sobre las células foliculares. Así, los dos efectos de la FSH sobre las células de la granulosa se refuerzan mutuamente: más células, más estradiol, más células.
- **LH.** La ovulación se inicia por la LH. Inmediatamente antes de la ovulación, la concentración de LH en la sangre se incrementa bruscamente y provoca la rotura del folículo dominante, liberando al ovocito. La LH también estimula la formación del cuerpo lúteo, un proceso denominado luteinización, y mantiene la producción hormonal esteroidea por el cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual.

Retroalimentación positiva y negativa

En las mujeres, el eje hipotalámico hipofisario está controlado ***tanto* por retroalimentación negativa como por retroalimentación positiva**, según sea la fase del ciclo menstrual (fig. 10-9).

- En la **fase folicular** del ciclo menstrual, la FSH y la LH estimulan la síntesis y la secreción de estradiol por las células foliculares. Una de las acciones del estradiol es la retroalimentación negativa sobre las células de la

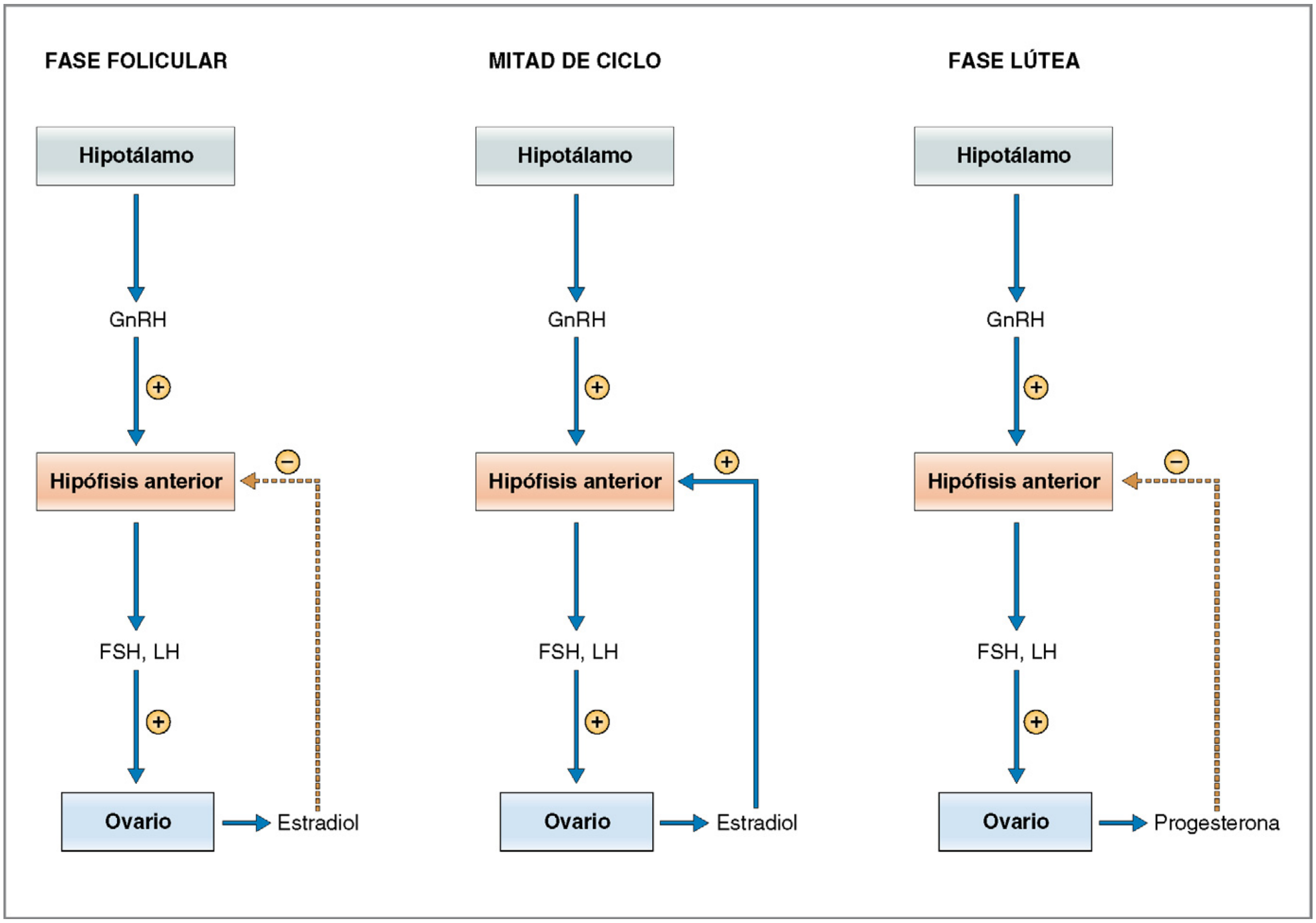


Figura 10-9 Control de la secreción de hormona folículo-estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) en mujeres durante el ciclo menstrual. Las fases folicular y lútea se caracterizan por la retroalimentación negativa del estradiol y de la progesterona, respectivamente, sobre la hipófisis anterior. La fase media del ciclo se caracteriza por una retroalimentación positiva del estradiol sobre la hipófisis anterior. GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas.

hipófisis anterior para inhibir la posterior secreción de FSH y LH. Así, la fase folicular está dominada por los efectos de la retroalimentación negativa del estradiol.

- A **mitad de ciclo**, el patrón cambia. Las concentraciones de estradiol aumentan bruscamente como resultado de la proliferación de las células foliculares y de la estimulación de la síntesis de estradiol que se produjo durante la fase folicular. Cuando se alcanza una concentración crítica de estradiol (de al menos 200 picogramos por ml de plasma), el estradiol tiene un efecto de retroalimentación *positiva* sobre la hipófisis anterior, mediante la regulación al alta de los receptores GnRH en la hipófisis anterior, causando una *mayor secreción* de FSH y LH. Este pulso de secreción hormonal de la hipófisis anterior se denomina **pulso ovulatorio de FSH y LH** y dispara la ovulación del oocito maduro.
- En la **fase lútea** del ciclo menstrual, la principal secreción de los ovarios es la progesterona. Una de las acciones de la misma es ejercer una retroalimentación *negativa* sobre la hipófisis anterior, inhibiendo la secreción de FSH y LH. Así, la fase lútea está dominada por los efectos de retroalimentación negativa de la progesterona.

ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS Y DE LA PROGESTERONA

En las tablas 10-2 y 10-3 se enumeran las acciones fisiológicas de los estrógenos y de la progesterona. En general, las dos hormonas esteroideas ováricas funcionan de manera coordinada para dar apoyo a la actividad reproductiva de la mujer, incluido el desarrollo del ovocito, el desarrollo y mantenimiento del cuerpo lúteo para mantener al zigoto, el mantenimiento del embarazo y la preparación de las mamas para la lactancia.

Generalmente, los estrógenos y la progesterona tienen acciones complementarias o sinérgicas en el tracto reproductivo femenino. Ocasionalmente, una de ellas antagoniza o modula la acción de la otra. A lo largo del ciclo menstrual, la secreción de estrógenos por el ovario precede a la de progesterona, preparando la respuesta a

Tabla 10-2 Acciones de los estrógenos en los tejidos diana

Maduración y mantenimiento del útero, las trompas de Falopio, el cérvix y la vagina
En la pubertad, responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas
Requisito para el desarrollo de las mamas
Responsables de la proliferación y desarrollo de las células de la granulosa ováricas
Regulación al alta de los receptores de estrógenos, progesterona y LH
Efectos de retroalimentación negativa *y* positiva sobre la secreción de FSH y LH
Mantenimiento del embarazo
Disminución del umbral uterino frente a los estímulos contráctiles
Estimulación de la secreción de prolactina
Bloqueo de la acción de la prolactina sobre la mama
Disminución del colesterol LDL
Acción antiosteoporosis

FSH, hormona folículo-estimulante; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LH, hormona luteinizante.

la misma en los tejidos diana. Un ejemplo de esta «preparación» es la regulación al alta de los receptores de la progesterona por efecto de los estrógenos en diferentes tejidos diana. Sin la presencia de los estrógenos y su acción estimulante, la progesterona tiene muy poca actividad biológica. Por el contrario, la progesterona regula a la baja los receptores estrogénicos en algunos tejidos diana, reduciendo su capacidad de respuesta a los estrógenos.

Desarrollo del tracto reproductivo femenino

En la pubertad, los ovarios estimulados por la secreción pulsátil de FSH y de LH empezarán a segregar estrógenos. A su vez, los estrógenos promueven el crecimiento y desarrollo del tracto reproductivo femenino, incluidos el útero, las trompas de Falopio, el cérvix y la vagina. La progesterona también es activa en estos tejidos y, generalmente, actúa incrementando su actividad secretora. Así, en el **útero** el estrógeno provoca proliferación celular, crecimiento celular y aumento de la contractilidad. La progesterona incrementa la actividad secretora y reduce la contractilidad. En las **trompas de Falopio**, el estrógeno estimula la actividad ciliar y la contractilidad, favoreciendo el movimiento de los espermatozoides hacia el útero. A este nivel, la progesterona incrementa la actividad secretora y disminuye la contractilidad. En la **vagina,** el estrógeno estimula la proliferación de las células epiteliales, mientras que la progesterona estimula la diferenciación, pero inhibe la proliferación de las células epiteliales.

Tabla 10-3 Acciones de la progesterona en los tejidos diana

Mantenimiento de la actividad secretora del útero durante la fase lútea
Desarrollo de las mamas
Efectos de retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH y LH
Mantenimiento del embarazo
Elevación del umbral uterino frente a los estímulos contráctiles durante el embarazo

FSH, hormona folículo-estimulante; LH, hormona luteinizante.

Ciclo menstrual

A lo largo del ciclo menstrual, los estrógenos y la progesterona son responsables de los cambios que tienen lugar en el endometrio, el cérvix y la vagina, así como de la regulación por retroalimentación de la secreción de FSH y de LH por el lóbulo anterior de la hipófisis.

Considerando un ciclo «típico» de 28 días, la **fase folicular** del ciclo menstrual corresponde al período de 14 días que precede a la ovulación. Esta fase, también denominada **fase proliferativa**, está dominada por los estrógenos. El 17β-estradiol, cuya secreción se incrementa de forma acusada durante esta fase, tiene efectos significativos sobre el recubrimiento endometrial del útero, preparándolo para la *posibilidad* de la aceptación de un óvulo fertilizado. El estradiol estimula el crecimiento del endometrio, de las glándulas y del estroma y la elongación de las arterias espirales, que vascularizan el endometrio. El estradiol también hace que el moco cervical sea más copioso, acuoso y elástico. Cuando se extiende sobre una laminilla de vidrio, el moco cervical de la fase folicular produce un patrón conocido como «en hojas de helecho». Esta característica del moco cervical tiene un significado fisiológico: el moco acuoso forma unos canales que facilitan la progresión de los espermatozoides a través del cérvix.

La **fase lútea** de un ciclo menstrual normal de 28 días corresponde al período de 14 días después de la ovulación. Esta fase se denomina también **fase secretora** y está dominada por la progesterona. La proliferación del endometrio se enlentece y disminuye su grosor. Las glándulas uterinas pasan a ser más tortuosas, acumulan glucógeno en vacuolas e incrementan su secreción mucosa. El estroma del endometrio se edematiza. Las arterias espirales se elongan más y adoptan una conformación en sacacorchos. La secreción de progesterona reduce la cantidad de moco cervical, que pasa a ser espeso y no elástico, y ya no cristaliza en forma de hojas de helecho sobre un portaobjetos (dado que la oportunidad para la fertilización ya ha pasado, el muco cervical deja de ser permeable a la progresión de los espermatozoides).

Mamas

El desarrollo de la mama adulta depende de manera absoluta de los estrógenos. Las mamas o glándulas mamarias están formadas por conductos lobulillares tapizados por un epitelio secretor de leche. Los conductos pequeños convergen y drenan en los conductos más grandes que acaban convergiendo en el pezón. Estas estructuras glandulares se encuentran inmersas en tejido adiposo. En la pubertad, con el inicio de la secreción estrogénica, los conductos lobulillares crecen y aumenta la areola, el área de alrededor del pezón. Los estrógenos también incrementan la cantidad de tejido adiposo, proporcionando a las mamas su característica forma femenina. La progesterona colabora con los estrógenos estimulando la actividad secretora estimulante en los conductos mamarios.

Embarazo

Durante el mismo es cuando se encuentran las concentraciones más elevadas de estrógenos y de progesterona, siendo sintetizados por el cuerpo lúteo durante la fase de gestación inicial y por la placenta desde la mitad del embarazo en adelante. Tanto los estrógenos como la progesterona tienen diferentes funciones durante el embarazo. El estrógeno estimula el crecimiento del miometrio y del sistema ductal de la mama, estimula la secreción de prolactina y el agrandamiento de los genitales externos. La progesterona mantiene el recubrimiento endometrial del útero e incrementa el umbral frente a estímulos contráctiles del mismo, prolongando, de este modo, el embarazo hasta que el feto está listo para nacer.

Otras acciones de los estrógenos y de la progesterona

Además de las acciones que se han mencionado antes, los estrógenos contribuyen al brote del crecimiento puberal, al cierre de la epífisis al final del mismo y a la deposición de grasa subcutánea (es decir, distribución femenina de la grasa). La progesterona tiene una acción levemente termogénica, incrementando la temperatura corporal basal durante la fase lútea del ciclo menstrual. Este incremento de la temperatura durante la fase lútea es la base para los métodos de contracepción de «ritmo», en los que puede utilizarse el aumento de la temperatura retrospectivamente para determinar el momento de la ovulación.

FENÓMENOS DEL CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual se repite aproximadamente cada 28 días a lo largo del período de vida reproductiva de la mujer: desde la pubertad a la menopausia. Los fenómenos del ciclo incluyen el desarrollo de un folículo ovárico y de su ovocito, la ovulación, la preparación del tracto reproductivo para recibir al ovocito fertilizado y la descamación del recubrimiento endometrial en caso de que no se produzca la fertilización. La duración del ciclo puede variar entre 21 y 35 días, pero la duración media es de 28 días. La variabilidad del ciclo es atribuible a la variabilidad en la duración de la fase folicular, puesto que la fase lútea es constante. En la figura 10-10 se ilustran los cambios hormonales y los fenómenos de un ciclo menstrual de 28 días y éstos se describen a continuación. *Por convención, el día 0 marca el inicio de cada ciclo desde el ciclo precedente.*

1. **Fase folicular o proliferativa.** La fase folicular se produce desde el día 0 hasta el día 14. Durante este período se desarrolla un folículo primordial, convirtiéndose en un folículo de Graaf, mientras que los folículos vecinos pasan a ser atrésicos (degeneran o involucionan). Después de que los folículos vecinos degeneren, el folículo remanente se denomina **folículo dominante**. En momentos iniciales de la fase folicular, se produce una regulación a la alta de los receptores para FSH y LH en las células de la granulosa y de la teca del ovario. Las gonadotropinas estimulan la síntesis de estradiol, de modo que la fase folicular es dominada por el **17β-estradiol**, cuyas concentraciones aumentan progresivamente. Las concentraciones elevadas de estradiol causan la proliferación del recubrimiento endometrial del útero e inhiben la secreción de FSH y de LH por el lóbulo anterior de la hipófisis por efecto de una retroalimentación negativa (v. fig. 10-9).
2. **Ovulación.** La ovulación se produce en el día 14 de un ciclo menstrual de 28 días. Independientemente de la duración del ciclo, la ovulación tiene lugar *14 días antes de la regla.* Por ejemplo, en un ciclo de 35 días, la ovulación se produce en el día 21 o 14 días antes de la regla. En un ciclo de 24 días, la ovulación ocurrirá en el día 10. La ovulación sigue a un pulso de secreción de estradiol al final de la fase folicular. Este pulso de estradiol tiene un efecto de retroalimentación positiva sobre la secreción de FSH y LH por la hipófisis anterior (denominado pico de FSH y LH). El **pico de FSH y LH** provoca la ovulación del ovocito maduro. En el momento de la ovulación, aumenta la cantidad de moco cervical y se convierte en acuoso y más permeable a los espermatozoides. Las concentraciones de estradiol disminuyen inmediatamente tras la ovulación, pero incrementarán de nuevo durante la fase lútea.
3. **Fase lútea o secretora.** Se produce entre los días 14 y 28, finalizando con el inicio de la menstruación. Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo se desarrolla y empieza a sintetizar progesterona. Las elevadas concentraciones de **progesterona** durante esta fase estimulan la actividad secretora del endometrio e incrementan su vascularización. Así, en la fase folicular el estradiol provoca la proliferación endometrial, mientras que en la fase lútea, la progesterona prepara al endometrio para la recepción del huevo fertilizado. La temperatura corporal basal se incrementa durante la fase lútea, dado que la progesterona aumenta el termostato hipotalámico. El moco cervical pasa a ser menos abundante y más espeso, con lo que ya es «demasiado tarde» para la fertilización del ovocito. Al final de la fase lútea, si no se ha producido la fertilización, el cuerpo lúteo involuciona. Con esta involución se pierde la fuente luteínica de estradiol y progesterona, disminuyendo bruscamente las concentraciones de ambas hormonas.
4. **Menstruación.** La regresión del cuerpo lúteo y la pérdida súbita de estradiol y progesterona provocan

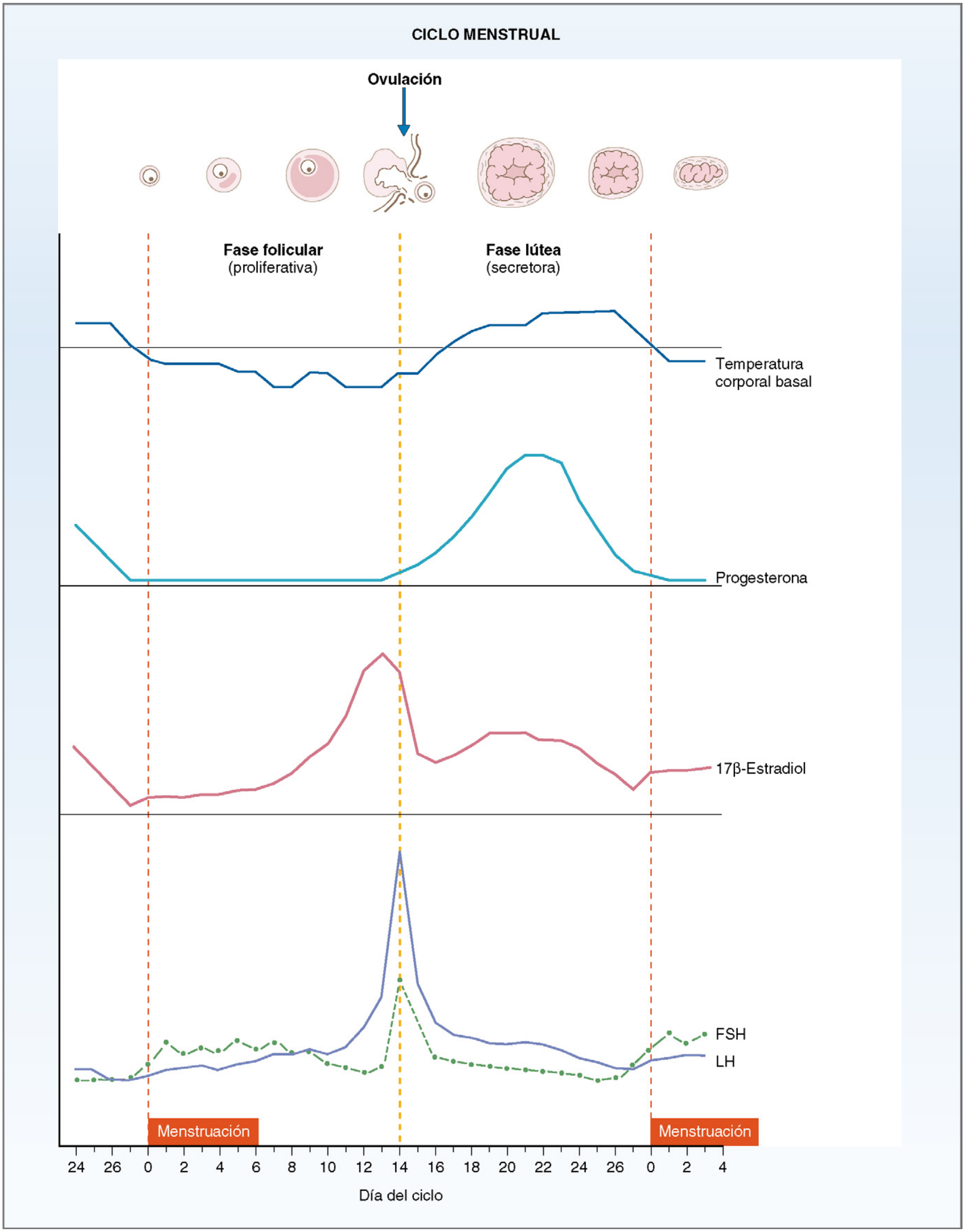


Figura 10-10 **Fenómenos del ciclo menstrual.** Los días del ciclo se cuentan desde el inicio de la menstruación del ciclo precedente. La ovulación se produce en el día 14 de un ciclo de 28 días. FSH, hormona folículo-estimulante; LH, hormona luteinizante.

la descamación del recubrimiento endometrial, que se expulsa con sangre (menstruación o sangrado menstrual). Durante este período se reclutan los folículos primordiales del *siguiente ciclo* y empiezan a desarrollarse.

EMBARAZO

Si el ovocito es fertilizado por un espermatozoide, empieza a dividirse y previsiblemente acabará formando completamente al feto. El período de desarrollo fetal se denomina **embarazo,** que en los humanos dura aproximadamente 40 semanas.

Durante el embarazo, las concentraciones de estrógeno y de progesterona se incrementan de manera progresiva. Sus funciones incluyen el mantenimiento del endometrio, el desarrollo de las mamas para la lactancia tras el parto y la supresión del desarrollo de nuevos folículos ováricos. En el inicio del embarazo (primer trimestre), la fuente de las hormonas esteroideas es el cuerpo lúteo. Durante el resto del embarazo (segundo y tercer trimestre), la fuente será la placenta.

Fenómenos del principio del embarazo

En la tabla 10-4 se enumeran los fenómenos del inicio del embarazo. El calendario se basa en el número de días tras la ovulación e incluye los siguientes pasos:

1. **La fertilización** del ovocito tiene lugar en el curso de las primeras 24 h tras la ovulación y se produce en la porción distal del oviducto, denominada **ampolla**. Una vez que el espermatozoide penetra al ovocito, se desprende el segundo corpúsculo polar y en ese momento el ovocito fertilizado empieza a dividirse. Cuatro días después de la fertilización del ovocito, el **blastocisto**, con aproximadamente 100 células, llega a la cavidad uterina.
2. **Implantación.** El blastocisto flota libremente en la cavidad uterina durante 1 día y 5 días tras la ovulación se implanta en el endometrio. Es fundamental la receptividad del endometrio para el huevo fertilizado y depende del **cociente de estrógeno/progesterona** correspondiente al período de mayor nivel de producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. En el momento de la implantación, el blastocisto está constituido por una masa interna de células, que pasarán a formar el feto, y por un recubrimiento externo de células denominadas **trofoblasto**. El trofoblasto entra en contacto con el endometrio, formando una adherencia a las membranas maternas. Así, el trofoblasto contribuye a formar la porción *fetal* de la placenta. En el momento de la implantación, bajo el estímulo de la progesterona, el endometrio se diferencia en una capa especializada de **células deciduales**. Finalmente, la decidua rodeará por completo al embrión. Las células trofoblásticas proliferan para dar lugar al **sinciotiotrofoblasto,** cuya función es permitir que el blastocisto penetre profundamente en el endometrio.
3. **Secreción de HCG y «rescate» del cuerpo lúteo.** El trofoblasto, que se convertirá en la placenta, empieza a segregar gonadotropina coriónica humana (HCG) aproximadamente 8 días tras la ovulación. La HCG tiene una actividad biológica semejante a la de la LH y es fundamental porque «informa» al cuerpo lúteo de que se ha producido la fertilización. El cuerpo lúteo, ahora bajo la dirección de la HCG, sigue sintetizando progesterona y estrógeno, lo que mantiene al endometrio para la implantación. En otras palabras, la HCG procedente del trofoblasto (placenta) «rescata» al cuerpo lúteo de la regresión (sin fertilización y sin estimulación por HCG, el cuerpo lúteo regresa a los 12 días tras la ovulación, momento en el que deja de producir hormonas esteroideas y se produce la menstruación). Las concentraciones elevadas de estrógeno y de progesterona también suprimen el desarrollo de la siguiente cohorte de folículos ováricos.

   La producción de HCG se incrementa de forma acusada durante las primeras semanas del embarazo. La **prueba del embarazo** se basa en la excreción de grandes cantidades de HCG en la orina, que son medibles. La HCG es detectable en la orina materna 9 días tras la ovulación, incluso antes de la siguiente menstruación esperada.

Tabla 10-4 Fenómenos en el inicio del embarazo

Fenómeno	Días tras la ovulación
Ovulación	Ningún día
Fertilización	1 día
Entrada del blastocisto en la cavidad uterina	4 días
Implantación	5 días
Formación del trofoblasto e implantación en el endometrio	6 días
Inicio de la secreción trofoblástica de HCG	8 días
«Rescate» del cuerpo lúteo por la HCG	10 días

HCG, gonadotropina coriónica humana.

Hormonas del embarazo

Por convención, la duración del embarazo se cuenta desde la fecha de la última menstruación. El embarazo dura aproximadamente 40 semanas desde el inicio del último período menstrual o 38 semanas desde la fecha de la última ovulación. Se divide en tres trimestres, cada uno de los cuales corresponde aproximadamente a 13 semanas. En la figura 10-11 se representan las concentraciones hormonales durante el embarazo.

- **Primer trimestre.** El trofoblasto produce la HCG, empezando alrededor de los 8 días tras la fertilización. Como se ha mencionado antes, la HCG «rescata» al cuerpo lúteo de la regresión y, gracias a una acción

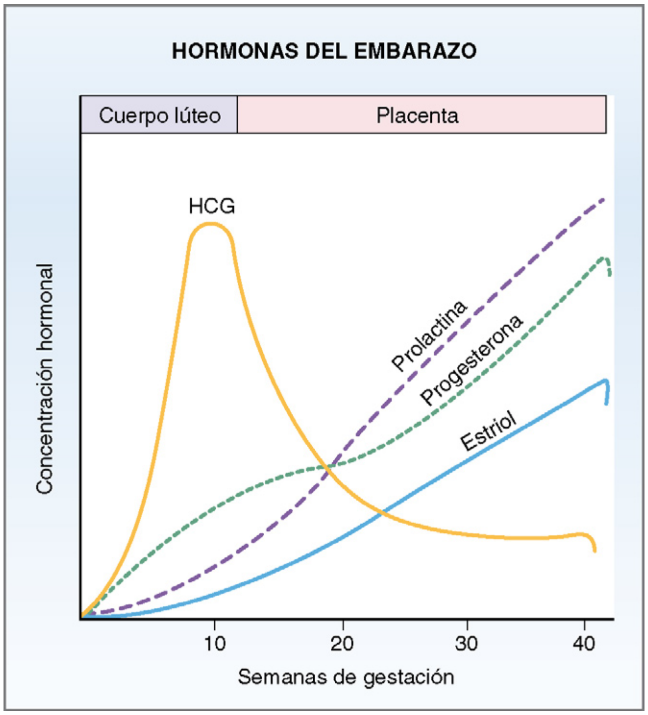


Figura 10-11 **Hormonas del embarazo.** El número de semanas de embarazo se cuentan desde el inicio de la última regla. HCG, gonadotropina coriónica humana.

tipo LH, estimula la producción de progesterona y de estrógeno por el cuerpo lúteo. Las concentraciones de HCG son máximas aproximadamente en la semana 9, para disminuir posteriormente. Aunque sigue produciéndose HCG a lo largo de todo el embarazo, no está clara su función a partir del primer trimestre.

- **Segundo y tercer trimestres.** En colaboración con la madre y el feto, la placenta asume la responsabilidad de la producción de hormonas esteroideas. En la figura 10-12 se muestra la vía de síntesis de la progesterona y del estrógeno.

  La **progesterona** es sintetizada por la placenta del siguiente modo: el colesterol entra en la placenta procedente de la circulación materna. En ésta, el colesterol es convertido a pregnenolona, que a su vez se transformará en progesterona.

  El **estriol**, principal forma de estrógeno durante el embarazo, se produce mediante una colaboración coordinada de la madre y la placenta y, lo que es muy importante, con la participación del feto. De nuevo, el aporte de colesterol a la placenta procede de la circulación materna, siendo convertido en pregnenolona. La pregnenolona entra en la circulación fetal y se convierte en dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-sulfato) en la **corteza suprarrenal fetal**. El DHEA-sulfato es hidroxilado a 16-OH DHEA-sulfato en el **hígado fetal**. El 16-OH DHEA-sulfato atraviesa la placenta de regreso, donde una enzima sulfatasa extrae el sulfato y la aromatasa lo convierte en estriol.

Parto

El parto, el nacimiento del feto, tiene lugar aproximadamente 40 semanas después del inicio del último período menstrual. El mecanismo del parto no está claro, aunque se ha propuesto que el estrógeno, la progesterona, el cortisol, la oxitocina, las prostaglandinas, la relaxina y las catecolaminas tienen un papel. Los siguientes fenómenos tienen lugar próximos al término del embarazo y pueden contribuir al parto:

- Cuando el feto alcanza un tamaño crítico, la **distensión** del útero incrementa su contractilidad. Las contracciones incoordinadas, conocidas como contracciones de Braxton Hicks, empiezan aproximadamente 1 mes antes del parto.
- Cerca del término del embarazo, se activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la corteza suprarrenal fetal empieza a producir cantidades significativas de **cortisol**. Éste aumenta el **cociente estrógeno/progesterona**, que incrementa la sensibilidad del útero a los estímulos contráctiles. Recuérdese que los estrógenos y la progesterona tienen efectos opuestos en la contractilidad uterina: el estrógeno incrementa la contractilidad mientras que la progesterona la reduce.
- El estrógeno estimula (y la progesterona inhibe) la producción local de **prostaglandinas** PGE_2 y PGF_2-α. Así, el incremento del ratio estrógeno/progesterona estimula la producción local de prostaglandinas. Éstas incrementan la concentración intracelular de calcio del músculo liso uterino, incrementando por ello su contractilidad.
- La función de la **oxitocina** en el parto normal es controvertida. Es un potente estimulante de las contracciones uterinas (de hecho, se utiliza para inducir el parto). Hay indicios de que los receptores uterinos para la oxitocina se encuentran regulados a la alta en su expresión hacia el final de la gestación. También se sabe que la dilatación del cérvix, como ocurre durante la progresión del parto, estimula la secreción de oxitocina. Sin embargo, las concentraciones maternas de oxitocina *no se incrementan* cerca del término, lo que deja como incierto el papel fisiológico de la oxitocina.

El **parto normal** consta de 3 estadios. En el **primero**, las contracciones uterinas que se originan en el fundus y que progresan en dirección descendente comprimen la cabeza del feto contra el cérvix, lo que lo ensancha y adelgaza de manera progresiva. En el **segundo estadio** el feto se ve forzado a través del cérvix y sale al exterior a través de la vagina. En el **tercer estadio** la placenta se separa del tejido decidual uterino y se desprende. Durante este último estadio, las potentes contracciones del útero también sirven para contraer los vasos sanguíneos uterinos y limitar la hemorragia posparto. Después del alumbramiento de la placenta, las concentraciones hormonales regresan a las concentraciones anteriores al embarazo, a excepción de la prolactina, cuyas cifras se mantienen elevadas en caso de que la madre amamante al bebé (v. fig. 10-11).

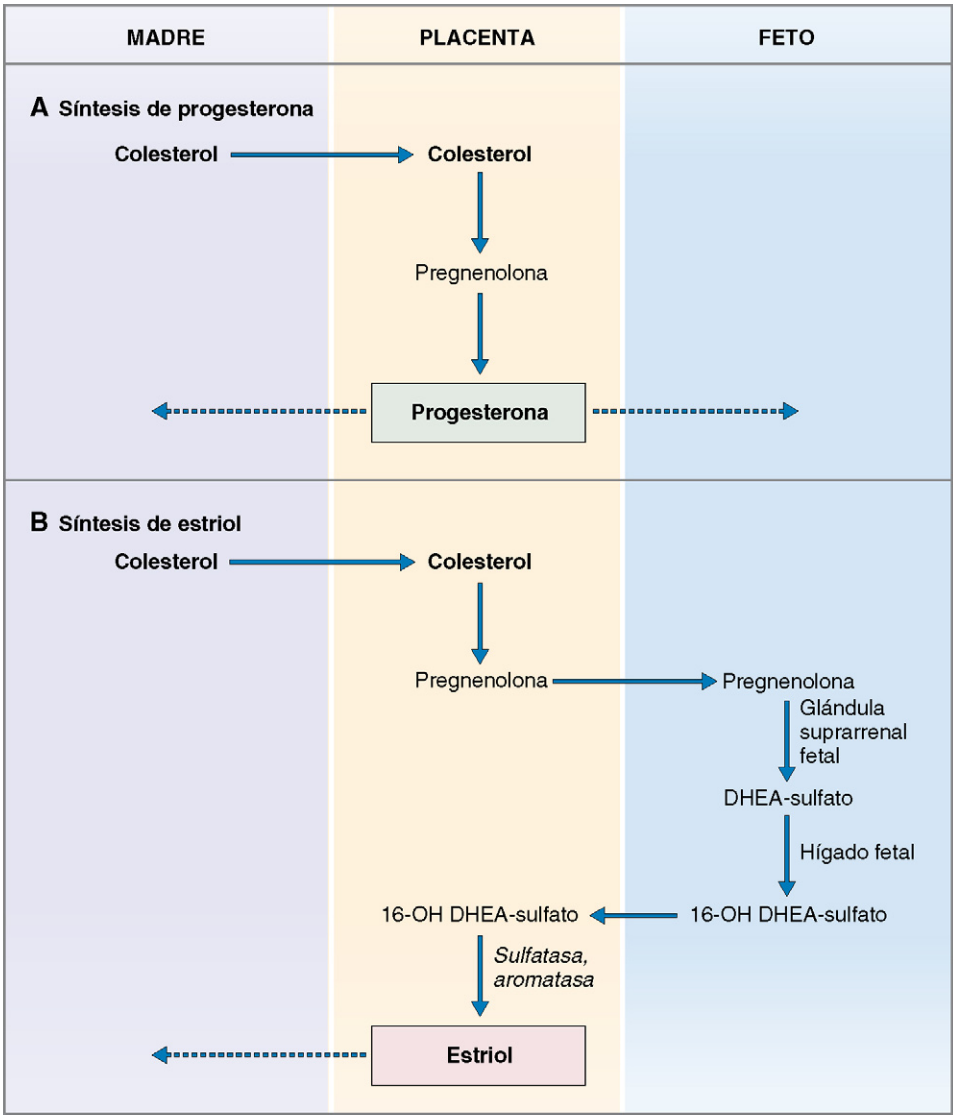

MADRE
PLACENTA
FETO
A Síntesis de progesterona
Colesterol
Colesterol
Pregnenolona
Progesterona
B Síntesis de estriol
Colesterol
Colesterol
Pregnenolona
Pregnenolona
Glándula suprarrenal fetal
DHEA-sulfato
Hígado fetal
16-OH DHEA-sulfato
16-OH DHEA-sulfato
Sulfatasa, aromatasa
Estriol

Figura 10-12 Síntesis de progesterona (A) y de estriol (B) durante el embarazo. La progesterona se sintetiza exclusivamente por la placenta. La síntesis del estriol requiere la placenta, la glándula suprarrenal fetal y el hígado fetal. DHEA, dehidroepiandrosterona.

Lactancia

Durante el embarazo, los estrógenos y la progesterona estimulan el crecimiento y desarrollo de las mamas, preparándose para la lactancia. Los estrógenos también estimulan la prolactina por parte de la hipófisis anterior y las concentraciones de prolactina se incrementan de manera continua a lo largo del curso del embarazo (v. fig. 10-11). Sin embargo, aunque las concentraciones de prolactina son muy elevadas durante la gestación, la lactancia *no se inicia* porque el estrógeno y la progesterona bloquean la acción de la prolactina en la mama. Tras el parto, cuando las concentraciones de estrógeno y de progesterona caen en picado, sus efectos inhibitorios sobre la mama desaparecen y se inicia la lactancia. Como se explica en el capítulo 9, la lactancia se mantiene por la succión, que estimula la secreción tanto de oxitocina como de prolactina.

A medida que la lactancia continúa, hay una **supresión de la ovulación** debido a que la prolactina inhibe la secreción de GnRH por el hipotálamo y la secreción de FSH y LH por la hipófisis anterior. Aunque no es 100% efectiva, la lactancia es un método natural de contracepción y de espaciamiento de los embarazos ampliamente utilizado en algunas regiones del mundo.

Contracepción hormonal

Los **contraceptivos orales** contienen combinaciones de estrógeno y de progesterona o progesterona sola. Los preparados combinados ejercen su efecto contraceptivo principalmente a través de los efectos de retroalimentación negativa de la hipófisis anterior (es decir, por la inhibición de la secreción de FSH y de LH, que impide la ovulación). Los preparados combinados también reducen la fertilidad al alterar las características del moco cervical, de modo que lo hacen hostil a la penetración de los espermatozoides, y por la reducción de la motilidad de las trompas de Falopio. El efecto contraceptivo de la progesterona aislada se basa principalmente en su efecto sobre el moco cervical y sobre la motilidad tubárica.

Los preparados con mayor dosis de estrógeno y progesterona interfieren con la implantación y pueden utilizarse como **contraceptivos poscoitales** o píldora «del día siguiente». La **mifepristona (RU 486),** otro contraceptivo poscoital, es un antagonista del receptor de la progesterona. Al bloquear el receptor uterino de la progesterona, la mifepristona evita la implantación del trofoblasto.

MENOPAUSIA

La menopausia es el cese de los ciclos menstruales en la mujer y ocurre aproximadamente a los 50 años. Durante varios años previos a la menopausia, los ciclos anovulatorios (ciclos menstruales en los que no ocurre la ovulación) pasan a ser más frecuentes, y el número de folículos funcionales decrece. De acuerdo con ello, la secreción estrogénica disminuye gradualmente para cesar finalmente. Dada la reducida concentración estrogénica, hay una retroalimentación negativa reducida sobre la hipófisis anterior y, en consonancia, un incremento en la secreción y la pulsatilidad de la FSH y de la LH en la menopausia.

Los síntomas de la menopausia están producidos por la pérdida de la fuente ovárica de estrógenos e incluyen el adelgazamiento del epitelio vaginal, la reducción de las secreciones vaginales, la reducción del volumen mamario, la aceleración de la pérdida de masa ósea, la inestabilidad vascular («sofocaciones») y la labilidad emocional. Puesto que los estrógenos pueden ser producidos por precursores androgénicos en el tejido adiposo, las mujeres obesas tienden a tener menos síntomas que las no obesas. **El tratamiento de reemplazo estrogénico** se dirige a sustituir la fuente ovárica de estrógenos, minimizando o previniendo los síntomas de la menopausia.

Resumen

- El sexo genético está determinado por los cromosomas sexuales, ya sean XX o XY. El sexo gonadal está definido por la presencia de testículos o de ovarios. El sexo fenotípico está determinado por la producción hormonal de las gónadas.
- La pubertad en hombres y mujeres se inicia por la secreción pulsátil de GnRH, que estimula la secreción de FSH y de LH. La secreción pulsátil de FSH y de LH estimula los testículos y los ovarios para segregar sus respectivas hormonas esteroideas sexuales (testosterona, progesterona y estrógeno).
- En los hombres, los testículos son responsables de la espermatogénesis y de la secreción de testosterona. Las células de Leydig sintetizan la testosterona a partir del colesterol. En algunos tejidos diana, la testosterona debe convertirse en dihidrotestosterona por la acción de la 5α-reductasa. La testosterona actúa localmente para dar soporte a la espermatogénesis, así como en los tejidos diana extratesticulares, como el músculo esquelético.
- La regulación de los testículos se produce a través de los efectos de la retroalimentación negativa de la testosterona y de la inhibina sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior.
- En las mujeres, los ovarios son responsables de la oogénesis, de la secreción de progesterona y de estrógeno. La progesterona y el 17β-estradiol se sintetizan a partir del colesterol en las células de la teca y de la granulosa, respectivamente. Las células de la teca sintetizan progesterona y testosterona, y las células de la granulosa convierten la testosterona en 17β-estradiol por la acción de la aromatasa.
- El ciclo menstrual tiene una fase folicular (proliferativa) y una fase secretora (lútea). La fase folicular está dominada por el estrógeno, mientras que la fase lútea está dominada por la progesterona. La ovulación tiene lugar el día 15 de un ciclo menstrual de 28 días. Si hay fertilización, el cuerpo lúteo sintetiza hormonas esteroideas para mantener el desarrollo del zigoto. Si no se produce la fertilización, el cuerpo lúteo involuciona y se produce la menstruación.
- En el inicio, el embarazo se mantiene gracias a las hormonas esteroideas producidas por el cuerpo lúteo, estimulado por la HCG del trofoblasto. Durante el segundo y tercer trimestre, el embarazo se mantiene por las hormonas esteroideas procedentes de la placenta. Las concentraciones de progesterona, estriol y prolactina se incrementan gradualmente durante el embarazo.
- La menopausia es el cese del ciclo menstrual. Durante este período, el número de folículos ováricos funcionales disminuye, la secreción estrogénica cae y las concentraciones circulantes y la pulsatilidad de la secreción de FSH y de LH se incrementan.

Autoevaluación

Responda cada pregunta con una palabra, expresión, frase o solución numérica. Cuando la pregunta se acompaña de una lista de posibles respuestas, una, más de una o ninguna de las opciones pueden ser correctas. Las respuestas correctas se encuentran al final del libro.

1 *¿En cuál de las siguientes causas de retraso puberal será eficaz la administración pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): disfunción hipotalámica; disfunción de células de Leydig; síndrome de insensibilidad androgénica?*

2 *¿Qué paso de la síntesis de testosterona está activado por la hormona luteinizante (LH): androstendiona a testosterona; colesterol a pregnenolona; testosterona a dihidrotestosterona?*

3 *¿Qué enzima esteroidogénica no está presente en las gónadas: 17α-hidroxilasa; 21β-hidroxilasa; colesterol desmolasa?*

4 *¿Qué hormona mantiene el cuerpo lúteo del embarazo: LH; gonadotropina coriónica humana (HCG); estradiol; progesterona?*

5 *¿Cuál de los siguientes órganos se requiere para sintetizar estrógenos durante el tercer trimestre del embarazo: cuerpo lúteo; ovarios maternos; placenta; hígado fetal; corteza suprarrenal materna; corteza suprarrenal fetal?*

6 *¿Durante qué período del ciclo menstrual produce el folículo dominante la mayoría de sus estrógenos: días 1-4; días 5-14; días 15-20; días 21-25; días 26-28?*

7 *¿Durante qué período del ciclo menstrual involuciona el cuerpo lúteo si no se produce fertilización: días 1-4; días 5-14; días 15-20; días 21-25; días 26-28?*

8 *En un individuo genéticamente hombre con deficiencia de 5a-reductasa, ¿cuál de las siguientes características masculinas está/n presente/s: testículos; masa muscular; distribución masculina del vello; epidídimo; voz grave?*

LECTURAS RECOMENDADAS

Pohl CR, Knobil E: The role of the central nervous system in the control of ovarian function in higher primates. Ann Rev Physiol 44:583, 1982.

Veldhuis JD: The hypothalamic-pituitary axis. In Yen SSC, Jaffe RB (eds): Reproductive Endocrinology, Philadelphia. WB Saunders, 1991.

White PC, New MI, Dupont B: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 316:1519, 1987.

Yen SSC: The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. In Yen SSC, Jaffe RB (eds): Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Respuestas de autoevaluación

CAPÍTULO 1

1 Solución B, negativa; o solución A, positiva.

2 150 mmol/l de urea.

3 Aumenta.

4 La fase de ascenso del potencial de acción.

5 25 cuantos.

6 Toxina botulínica.

7 Potencial de acción en fibra nerviosa, apertura de los canales de Ca^{2+} en el terminal presináptico; liberación de la ACh del terminal presináptico; unión de la ACh a los receptores nicotínicos; apertura de canales iónicos dependientes del ligando; PMPT; PPT; potencial de acción en fibra muscular.

8 Aproximadamente igual. (Pista: la tensión pasiva es insignificante en este intervalo.)

9 Sustancia P, vasopresina.

10 Doble. (Pista: $\Delta C = 10 - 1 = 9$. Si se duplican los dos lados, $\Delta C = 20 - 2 = 18$.)

11 L-dopa, dopamina, noradrenalina.

12 Aumentar el diámetro nervioso: aumenta; aumentar la resistencia interna (R_i): disminuye; aumentar la resistencia de membrana (R_m): aumenta; disminuir la capacitancia de membrana (C_m): aumenta; aumentar la constante de longitud: aumenta; aumentar la constante de tiempo: disminuye.

13 Despolariza; causa debilidad muscular al cerrar las compuertas de inactivación en los canales de Na^+ de forma que no pueden transmitir corriente de Na^+ para el ascenso del potencial de acción muscular.

14 Cambio conformacional en la miosina que reduce su afinidad por la actina.

15 Antagonista del receptor nicotínico; inhibidor de la recaptación de colina; inhibidor de la liberación de ACh.

16 El agua fluye de A a B. (Pista: la π_{eff} de la solución B es más alta que la de la solución A y el agua fluye de π_{eff}, de alta a baja.)

CAPÍTULO 2

1 Dilatación de las vías respiratorias, relajación de la pared vesical.

2 Muscarínico; esfínter.

3 Ganglios en o cerca de los tejidos diana. (Pista: todas las neuronas posganglionares tienen receptores nicotínicos; las glándulas sudoríparas tienen inervación colinérgica simpática; todas las neuronas preganglionares son colinérgicas.)

4 Inhibe (o bloquea); receptores β_1.

5 Efecto de la adrenalina para aumentar la contractilidad cardíaca; efecto de la adrenalina para aumentar la frecuencia cardíaca.

6 Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa.

7 Agonista α_1-adrenérgico (contraería el músculo liso vascular, aumentando más la presión arterial); agonista β_1-adrenérgico (aumentaría la frecuencia y la contractilidad cardíaca, aumentando más la presión arterial).

CAPÍTULO 3

1 Nervio óptico derecho.

2 A la izquierda. (Pista: el nistagmo posrotatorio se produce en dirección opuesta a la de la rotación original.)

3 Una.

4 Reflejo rotuliano; reflejo de estiramiento. (Pista: el reflejo rotuliano es un ejemplo de reflejo de estiramiento.)

5 Fásico.

6 Luz; conversión de 11-*cis* rodopsina en all-*trans* rodopsina; transducina; disminución del GMP cíclico; cierre de los canales de Na^+; hiperpolarización; liberación de neurotransmisor.

7 *Más* negativo; *disminuye* la probabilidad de potenciales de acción.

8 Órganos tendinosos de Golgi: activados.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Fibras aferentes Ia: sin cambio. (Pista: las fibras aferentes Ia participan en el reflejo de estiramiento.)
Fibras aferentes Ib: activadas.
Interneuronas inhibidoras: activadas.
Motoneuronas α: inhibidas.

9 Proteína; glucosa; K^+.

10 Rotación inicial a la derecha, se activa el canal derecho; la cabeza deja de rotar, se activa el canal izquierdo.

11 Más ancho; más flexible; más bajas.

CAPÍTULO 4

1 mmHg/ml/min o mmHg/l/min.

2 800 milisegundos. (Pista: 60 segundos en un minuto.)

3 Potencial de acción ventricular; liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico; Ca^{2+} unido a la troponina C; tensión; acumulación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico.

4 0,50. (Pista: no se necesita la frecuencia cardíaca para su cálculo.)

5 Relajación isovolumétrica. (Pista: el ventrículo se llena durante la sístole auricular.)

6 Aumentado; aumentado.

7 77 ml. (Pista: calcule en primer lugar el volumen sistólico a partir del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca; utilice a continuación el volumen sistólico y el volumen diastólico final proporcionado para calcular el volumen sistólico final.)

8 Filtración neta; fuerza impulsora de 9 mmHg.

9 Todos disminuirán.

10 Volumen diastólico final (o precarga).

11 Aumento de la fosforilación de fosfolamban; aumento de la duración del potencial de acción.

12 Fase 0.

13 Excitabilidad.

14 Aumento de la frecuencia cardíaca. (Pista: cada cambio, por sí solo, conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca.)

15 Frecuencia cardíaca; resistencia de los lechos vasculares cutáneos; valores de angiotensina II. (Pista: el volumen no sometido a tensión disminuye debido a la venoconstricción.)

16 Disminución del radio. (Pista: $T = P \times r$. Así, si P aumenta, r debe disminuir para mantener constante la tensión de la pared.)

17 Pulmonar. (Pista: el flujo sanguíneo pulmonar es el 100% del gasto cardíaco.)

18 Aumento de la contractilidad. (Pista: el volumen diastólico final es la precarga y la presión aórtica es la poscarga.)

19 Eyección ventricular rápida.

20 Disminuido; disminuido.

21 Disminución del gasto cardíaco secundario a un aumento de la presión aórtica. (Pista: el trabajo por presión es más costoso que el trabajo por volumen.)

22 La resistencia total disminuye de 3,33 a 2,5.

23 Vaso sanguíneo A. (Pista: Velocidad = flujo/área.)

24 Hendidura dícrota: rastro de presión arterial.
receptores β_1: nodo sinoauricular y músculo ventricular.
$L_{máx}$: curva de longitud y tensión.
Radio a la cuarta potencia: resistencia de los vasos sanguíneos o ecuación de la resistencia.
Fosfolamban: retículo sarcoplásmico.
Efecto dromotrópico negativo: nodo AV.
Presión del pulso: presión arterial o de las arterias.
Automatismo normal: nodo SA.
Fracción de eyección: ventrículo.

CAPÍTULO 5

1 1.500 ml.

2 Mililitros o litros. (Pista: FEV_1 es el volumen espirado en el primer segundo de la espiración forzada, no un volumen fraccionado.)

3 547,5 mmHg. (Pista: [740 − 47] × 0,79.)

4 39,3 ml/min/mmHg. (Pista 1: $V_{CO} = D_L \times \Delta P$. Pista 2: P_{CO} en aire ambiental = $[P_B - 47 \text{ mmHg}] \times 0{,}001$, y P_{CO} en sangre es inicialmente cero.)

5 Aumento de la concentración de H^+, aumento de la P_{CO_2}, aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato (DPG). (Pista: aumento de P_{50} = desplazamiento a la derecha.)

6 Ninguno de los cambios citados produce un cambio en la capacidad de unión del O_2 a la hemoglobina. (Pista: la capacidad de unión del O_2 son los mililitros de O_2 unidos a un gramo de hemoglobina a una saturación del 100%. Los desplazamientos a la derecha y a la izquierda cambian el porcentaje de la saturación, pero no alteran la cantidad de O_2 que se puede unir cuando la saturación es del 100%.)

7 La P_{O_2} está reducida y la P_{CO_2}, aumentada.

8 $P_{A_{O_2}}$.

9 Flujo sanguíneo, ventilación, P_{CO_2}.

10 Defectos de $\dot{V}/\dot{Q}$, fibrosis, cortocircuito derecha-izquierda.

11 Capacidad inspiratoria.

12 Capacidad vital, FEV_1. (Pista: FEV_1/FVC está disminuido en el patrón obstructivo, pero está aumentado en el patrón restrictivo.)

13 3,5 l/min. (Pistas: calcular VD primero como 200 ml. Algunos de los valores que se proporcionan no son necesarios para el cálculo.)

14 La FRC aumenta.

15 Presión en la vía aérea = + 15 cm H_2O y presión intrapleural = + 20 cm H_2O.

16 Altitud elevada.

17 Disminución de la PI_{O_2}, disminución de la PA_{O_2}, disminución de la Pa_{O_2}, hiperventilación, disminución de la Pa_{CO_2}, aumento del pH.

18 FEV_1: curva o determinación de la capacidad vital forzada.

$\dot{V}/\dot{Q} = 0$: región pulmonar donde existe obstrucción de la vía aérea o un cortocircuito.

$PA > Pa$: vértice del pulmón.

Poscarga del ventrículo derecho: arteria pulmonar o presión arterial pulmonar.

Cadenas γ: hemoglobina fetal.

P_{50}: curva de disociación O_2-hemoglobina.

Pendiente de la curva presión-volumen: adaptabilidad.

Presión normal inferior a la PB: espacio intrapleural.

DL: barrera alveolar/capilar pulmonar.

$PO_2 < 60$ mmHg estimula la respiración: quimiorreceptores periféricos, o senos carotídeos.

CAPÍTULO 6

1 Arteriola eferente.

2 En todas las concentraciones plasmáticas de glucosa por debajo del umbral.

3 La presión oncótica aumenta. (Pista: más líquido filtrado fuera de los capilares glomerulares produce un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas.)

4 Por debajo del T_m. (Pista: por debajo del T_m, la suposición de que el PHA de la vena renal es ≈ 0 es correcta.)

5 306,7 mOsm/l. (Pistas: nueva agua corporal total = 45 l; el NaCl se disocia en dos partículas; nuevos osmoles corporales totales = 13.800 mOsm.)

6 No cambia. (Pista: si la TFG es constante y el flujo de orina aumenta, la concentración urinaria de inulina disminuye.)

7 Aumenta.

8 En el espacio de Bowman o en el túbulo contorneado proximal inicial. (Pista: la $[LT/P]_{inulina}$ es mínima antes de que se haya producido la reabsorción de agua.)

9 En el espacio de Bowman o en el túbulo contorneado proximal inicial.

10 Disminuye. (Pista: se necesita el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ para la multiplicación por contracorriente, que establece el gradiente corticocapilar.)

11 Diabetes insípida central.

12 Disminuye.

13 mg/min (o cantidad/tiempo).

14 Disminuye.

15 Falta de insulina, espironolactona, hiperosmolaridad.

16 Inhibición del cotransporte de Na^+-fosfato, disminución de la excreción urinaria de Ca^{2+}.

17 Reabsorción neta, a 1.100 mg/min.

18 A medio camino del túbulo contorneado distal o del túbulo distal inicial.

19 El aclaramiento de PAH por debajo del T_m. (Pistas: el aclaramiento de glucosa por debajo del umbral es de cero; el aclaramiento de inulina es la TFG; el aclaramiento de PAH por debajo del T_m es el FPR.)

20 K^+ en una dieta muy rica en potasio, inulina, Na^+, $HCO_3{}^-$, glucosa (por debajo del umbral).

CAPÍTULO 7

1 Ácido débil «A».

2 7,9 mEq/l.

3 Aumentada. (Pista: hiperventilación compensadora de la acidosis metabólica.)

4 Diarrea, sobredosis de salicilato, insuficiencia renal crónica.

5 Diuréticos del asa, diuréticos tiazídicos. (Pista: los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los diuréticos ahorradores de K^+ producen acidosis metabólica.)

6 Acidosis metabólica; el intervalo aniónico es 29 mEq/l.

7 7 mOsm/l.

8 Vómitos, sobredosis de morfina, enfermedad pulmonar obstructiva, hiperaldosteronismo.

9 Filtración de $HCO_3{}^-$ a través de los capilares glomerulares; intercambio de Na^+-H^+; conversión de $HCO_3{}^-$ en H_2CO_3; conversión de H_2CO_3 en CO_2 y H_2O; conversión de H_2CO_3 en H^+ y $HCO_3{}^-$; difusión facilitada del $HCO_3{}^-$.

10 70 mEq/día.

11 El paciente con acidosis respiratoria crónica tendrá más altos el $HCO_3{}^-$ y el pH (pH más próximo al normal).

12 No; acidosis metabólica y alcalosis respiratoria.

13 Disminuye (hacia lo normal).

14 Carga filtrada de HPO_4^{-2}. (Pistas: la cantidad de H^+ en la orina está determinada por los tampones urinarios; el pH de la orina es la concentración de H^+ libre, no la cantidad de H^+. La mayor parte del NH_3 presente en la orina se sintetiza en las células del túbulo proximal, no se filtra.)

15 Cetoacidosis diabética.

CAPÍTULO 8

1 Contracción de la vesícula biliar, estimulación de la secreción de HCO_3^-, estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas.

2 Disminución de los valores intracelulares de AMP cíclico.

3 Menos negativo. (Pista: los potenciales de membrana se expresan como potenciales intracelulares con respecto al potencial extracelular.)

4 Absorción de más solutos que agua.

5 Aumento de los valores de AMP cíclico, activación de la subunidad α_s de la proteína de unión a GTP.

6 Sacarosa.

7 Emulsificación de los lípidos en la luz intestinal, acción de la lipasa pancreática, micelas, formación de éster de colesterol, quilomicrones.

8 HCO_3^-.

9 Tripsinógeno a tripsina, procarboxipeptidasa a carboxipeptidasa.

10 Duodeno.

11 Secreción de gastrina: células G o antro gástrico.
Cotransporte de Na^+-sales biliares: íleon.
H^+-K^+ ATPasa: células parietales gástricas.
Secreción de factor intrínseco: células parietales gástricas.
Acción del omeprazol: H^+-K^+ ATPasa en las células parietales gástricas.
Cotransportador de Na^+-glucosa: membrana apical (luminal) de las células epiteliales intestinales.
Ácidos biliares secundarios (o sales biliares): lumen intestinal.

CAPÍTULO 9

1 Cortisol: disminuido.
ACTH: aumentada.
Glucemia: disminuida.

2 ADH: aumentada.
Osmolaridad de la orina: disminuida o diluida o hipoosmótica.

3 Potasemia: disminuida.
Presión sanguínea: aumentada.
Renina: disminuida. (Pista: La hipertensión inhibe la secreción de renina.)

4 ACTH: aumentada.
Cortisol: aumentado.
Glucemia: aumentada.

5 Calcemia: disminuida.
Fosfatemia: aumentada.
AMP cíclico en orina: disminuido.

6 Prolactina: aumentada.
ADH: disminuida.
Osmolaridad sérica: aumentada. (Pista: por disminución de ADH.) PTH: sin cambios.

7 T_4: disminuida.
TSH: aumentada.
Metabolismo basal: disminuido.
Captación resina T_3: disminuida. (Pista: por disminución de las concentraciones de T_3.)

8 ACTH: aumentada.
Cortisol: disminuido.
Desoxicorticosterona (DOC): disminuida.
Aldosterona: disminuida.
Dehidroepiandrosterona (DHEA): aumentada. (Pista: desviación de metabolitos intermedios hacia los andrógenos suprarrenales); 17-cetosteroides en orina: aumentados.

9 ACTH: disminuida.
Cortisol: disminuido. (Pista: secreción disminuida de cortisol *endógeno*.)

10 Calcemia: aumentada.
PTH: disminuida. (Pista: La hipercalcemia inhibe la secreción de PTH endógena.)

11 Presión sanguínea: aumentada. (Pista: Los mineralocorticoides se acumulan a la izquierda del bloqueo).
Glucemia: disminuida.
DHEA: disminuida.
Aldosterona: disminuida. (Pista: El exceso de desoxicorticosterona y corticosterona causa un aumento de la presión sanguínea, que inhibe la secreción de renina.)

CAPÍTULO 10

1 Disfunción hipotalámica.

2 Colesterol a pregnenolona.

3 21β-hidroxilasa.

4 HCG.

5 Placenta; hígado materno; hígado fetal; corteza suprarrenal fetal.

6 Días 5-14.

7 Días 26-28.

8 Testículos; masa muscular; epidídimo; cambio de la voz.

Índice alfabético

Los números de página seguidos de c, f y t hacen referencia a cuadros, figuras y tablas, respectivamente.

A

- Abetalipoproteinemia, 367, 369
- Absorción, 359-361
  - calcio, 369-370
  - hidratos de carbono, 360t, 361-362, 362f
  - intestino delgado, 370-372
  - lípidos
    - anomalías, 367-369, 368c
    - intestino delgado, 366-367, 367f
    - mecanismos, 366-367
  - mecanismo, 360t, 361
  - proteínas, 360t
    - intestino delgado, 363, 365f
    - mecanismos, 364-365, 365f
    - trastornos, 365
- Acción hipocalciúrica, hormona paratiroidea, 285
- ACE. *Ver* Enzima convertidora de angiotensina
- Acetilcolina, 330t
  - activación del receptor
    - muscarínico, 134
    - nicotínico, 61, 62f
  - características, 30
  - degradación, 26f, 30
  - descripción, 26
  - secreción de ácidos hidroclorhídrico, 348
  - síntesis, 26f, 30, 51
- Acetilcolinesterasa, 26, 30
- Acidemia, 312
  - alteraciones de potasio asociadas, 278
  - niveles de
    - calcio, 431, 431f
    - hidrógeno, 305
    - pH, 299
  - respuesta de hiperventilación, 304-305
- Ácido(s)
  - 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA), 30f, 31-32
  - acetoacético, 300
  - débiles, 263, 263f, 301-302
  - dióxido de carbono. *Ver* Dióxido de carbono
  - etacrínico, 273
  - fijado, 300
  - fórmico, 300
  - fuerte, 301-302
  - gamma-aminobutírico (GABA)
    - células de Purkinje, 103
    - degradación, 31f
    - descripción, 32
    - enfermedad de Huntington, 32
- Ácido(s) *(cont.)*
    - receptores, 32
    - síntesis, 31f
    - vía
      - directa de los ganglios basales, 104
      - indirecta de los ganglios basales, 103
  - glucólico, 300
  - grasos, 426, 427, 430
  - hidroxibutírico beta, 300
  - láctico, 300
  - oxálico, 300
  - para-aminohipúrico
    - carga filtrada, 262
    - curva de valoración, 262f
    - eliminación
      - características, 250
      - descripción, 245
      - diagrama esquemático, 258, 259f
      - mediciones del flujo plasmático renal, 249-251
    - excreción, 263
    - secreción, 262-263, 262f
    - transportadores, 262
  - salicílico, 263, 300
  - sulfúrico, 300
- Acidosis
  - causante de alteraciones del potasio, 281
  - metabólica
    - anión restante, 313-314, 313f
    - características, 313t
    - causas, 312, 316, 317t
    - cetoacidosis diabética, 312
      - causa, 317c
    - hiperclorémica, 314, 373
    - insuficiencia renal crónica, 312
    - perfil de sangre arterial, 316
    - respuestas compensatorias, 312-313, 315t, 316
  - respiratoria
    - aguda, 322
    - aumento de dióxido de carbono, 307
    - características, 313t
    - causas, 312, 320, 321t
    - compensación renal, 322
    - crónica, 322, 322c
    - perfil de sangre arterial, 320
    - respuestas compensatorias, 315t, 320-322
    - retención del dióxido de carbono, 320
- Ácino, 342-343
- Aclaramiento, 245
  - cálculo, 245
  - razón, 246-247, 246t
- Aclaramiento *(cont.)*
  - renal, 219-220, 223
    - cálculo, 245
    - razón, 246-247, 246t
- Acomodación, 23
  - respuesta en la pupilar, 55
- Acoplamiento excitación-contracción, 33
  - células miocárdicas, 138-139, 138f
  - etapas implicadas, 35f, 36f, 37-38
  - músculo
    - cardíaco, 138-139, 138f
    - esquelético, 37-38
    - liso, 40-42
- Acromegalia, 395
- ACTH. *Ver* Hormona adrenocorticotrópica
- Actina
  - *cross-bridge cycling*, 36f
  - descripción, 34, 138
- Actinina alfa, 35
- Acuaporina 2, 291, 400
- Acuaporinas, 291
- Adaptación, receptores sensoriales, 74-75, 74f
- Adenililciclasa
  - descripción, 58, 93, 284
  - mecanismo, 386-387, 386t, 387f
  - sistema
    - ADH, 291, 400
    - de hormona paratiroidea, 284, 433-434
    - olfatorio, 93
- Adenohipófisis. *Ver* Glándula hipofisaria, lóbulo anterior
- Adenosina, 169
- ADH. *Ver* Hormona antidiurética
- Adrenarquia, 448
  - activación de adrenorreceptores, 58-61
  - descripción, 30f, 31-32
  - feocromocitoma, 50, 50c
  - receptores autónomos, 53t
- Adrenalina
- Adrenorreceptores, 46
  - alfa1, 57t, 58-59, 58f, 61, 115
  - alfa2, 57t, 59
  - beta1, 57t, 59-60, 61
  - beta2, 57t, 60, 61, 116
  - características, 57, 57t
  - fármacos que afectan, 53t
  - localización, 57t
  - mecanismo de acción, 57t
  - prototipos, 53t
- Adrenoxina reductasa, 412-413
- Agentes bloqueadores gangliónicos, 61
- Ageusia, 94

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Agotamiento de calor, 171-172
Agua
  beber
    producción de orina hipoosmótica secundaria, 293-295, 293t, 294f
    respuestas renales, 256
  corporal
    total, 1, 11
      características, 240t
      distribución, 1-4, 2f, 237-238
      marcados para la medición, 286
    Ver Líquidos corporales
  deprivación
    características, 241t, 243-244, 286-287, 286f
    producción de orina hiperosmótica secundaria, 291-293, 292f, 293t
  difusión, 15
  efectos de la hormona antidiurética sobre la permeabilidad, 275
  equilibrio, 286-296, 286f, 287f
    papel del gradiente osmótico corticopapilar, 287-291, 288f, 290f
  isotópica, 239
  libre, 295
    eliminación, 246t, 295-296
      importancia, 295-296
      medición, 295
    reabsorción, 296
  osmosis, 15
  permeabilidad, 291, 400
    del túbulo contorneado distal, 274
  reabsorción
    nefrona única, 264-265
    túbulo contorneado
      distal, 274, 275
      proximal, 269-270, 270f
    variaciones de la osmolaridad urinaria asociadas, 286
Albúmina, aclaramiento, 245
Albuterol, 199
  receptores autonómicos, 53t
Alcalemia, 312
  alteraciones de potasio asociadas, 278
  niveles de
    calcio, 431, 431f
    hidrógeno, 305
    pH, 299
Alcalosis
  causante de alteraciones de potasio, 281
  de contracción, 271, 307, 319t, 320, 321f
  metabólica
    características, 313t
    causas, 312, 318, 319t
    contracción, 271
    corrección, 320
    perfil de sangre arterial, 320
    respuestas compensatorias, 312-313, 315t, 320
    vómitos causantes, 319c, 320, 321f
  respiratoria
    aguda, 323
    características, 313t
    causas, 312, 322-323, 323t
    compensación renal, 323
Alcalosis *(cont.)*
    crónica, 323
    inducida por alturas elevadas, 230
    inhibidores de anhidrasa carbónica en el tratamiento, 230
    pérdida de dióxido de carbono, 307
    perfil de sangre arterial, 323
    presión parcial de descensos de dióxido de carbono, 307
    respuestas compensatorias, 315t
    tratamiento, inhibidores de anhidrasa carbónica, 230
Alcohol, secreción de hidrógeno, 351
Aldosterona, 266
  acciones, 380t, 416t
  deficiencia, 244
  efectos de
    reabsorción de sodio, 274
    secreción
      hidrógeno, 308, 320
      potasio, 281, 418
  estructura química, 411f
  inducción de proteínas, 274
  secreción, regulación, 415-416
  síndrome de Conn, 419t, 421-422
  síntesis, 413
  trastornos, 421-422
  Ver también Mineralcorticoides
Aldosteronasintasa, 412f, 413
Almidón, 361
Altitud. *Ver* Alturas
Alturas
  adaptación del sistema respiratorio, 229-230, 229f, 229t
  causante de policitemia, 230
  hipoventilación, 229-230
  hipoxemia, 231
  transporte de oxígeno, 209, 229-230
Alveolos
  descripción, 184
  presión colapsante, 197, 197f
  surfactante, 197-198
  tamaño, 197f
  tensión de superficie, 197, 197f
Amígdala, 68
Amilasa alfa, 344, 361
Amilorida, 274-275, 283
  Ver también Diuréticos ahorradores de K^+
Aminoácidos I, 365
AMPc. *Ver* Monofosfato de adenosina cíclica
Ampolla, 90, 90f, 460
Análogos de somatostatina, 395
Andrógenos
  acciones, 450-451, 452t
  corteza suprarrenal
    acciones, 416t, 418
    biosíntesis, 413
    descripción, 410
    regulación, 414-415
    sobreproducción, 418
  deshidrotestosterona, 449, 451, 452t
  testículos, síntesis, 449, 450f
  testosterona, 444, 449, 450, 450f, 451, 452t
Androstenediona, 380t, 413
  estructura química, 411f
Anemia, 120, 204, 231-232
  perniciosa, 353, 369
Anestésicos por inhalación, 172
Anfipático, 4, 197-198
Angiotensina
  I, 160
  II, 160, 161f, 247, 247t, 254, 271, 307, 320, 415
    control del flujo sanguíneo, 169
Angiotensinógeno, 160
Anhidrasa carbónica, 216, 300, 347
  borde en cepillo, 306
  intracelular, 307
  reabsorción de bicarbonato, 306-307, 306f
Anión(es), 3
  restante, 313-314, 313f
    aumento, 314
    normal, 314
Anosmia, 92
ANP. *Ver* Péptido natriurético auricular
Anquirina, 5
Anticoncepción, 462-463
  hormonal, 462-463
Anticonceptivos
  orales, 462
  poscoitales, 462-463
Antipuerto. *Ver* Contratransporte
Aorta
  características, 113, 114
  presión media, 122
Aparato
  de Golgi, 382
  yuxtaglomerular, 248
Apneusia, 224-225
Apoferritina, 370
Apoproteínas, 367, 369
Aprendizaje, 106-107
  asociativo, 106
  no asociativo, 106
Arcadas, 342
Arco aórtico, 157
Área de la superficie, 7-8
Aromatasa, 454
Arritmias, 137-138
Arterias
  cambios relacionados con la edad, 121f
  capacitación, 121f
  características, 114
  circulación sistémica, 122-124
  pulmonares, 113
  pulsaciones, 122, 123f
Arterioesclerosis, 124, 124f
Arteriolas
  aferentes
    características, 236, 247-248
    constricción, 254, 255f
  características, 115
  constricción, 164, 217
  efectos de
    dopamina, 248
    prostaglandinas, 248
  eferentes
    características, 236, 247-248
    constricción, 254, 255f
  presión media, 122
  receptores
    α1-adrenérgicos, 115
    β2-adrenérgicos, 115
  renales, 236, 247
  vasoconstricción, 172
  vasodilatación, 168, 172, 173

- Asa(s)
  - de Henle
    - anatomía, 235-236, 272-273, 272f
    - extremidad
      - ascendente
        - delgada, 272
        - gruesa
          - funciones, 267t
          - multiplicación contracorriente, 288-289, 288f
          - producción de orina
            - hiperosmótica, 292
            - hipoosmótica, 294
          - reabsorción de
            - calcio, 284
            - magnesio, 285-286
            - potasio, 279
            - sodio, 266, 272-273, 272f, 288-289, 292
      - descendente delgada, 272
    - longitud, 289
    - multiplicación contracorriente, 287-289, 288f
  - volumen-presión ventricular
    - cambios, 145-146, 146f
    - normal, 145-146, 145f
- Asma
  - tratamiento, 184
  - volúmenes espiratorios forzados, 191-192, 191f
- Ataxia, 103
- Atelectasia, 198
- ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina
- ATPasa Ca^{2+} del retículo endoplásmico y sarcoplásmico (SERCA), 10, 37
- Atropina, 348-349
  - receptores autónomos, 53t
- Audición, 86-89
  - *Ver* Sistema auditivo
- Aurícula
  - descripción, 111, 113
  - potenciales de acción, 127-130, 127t, 128f
- Autorregulación, 167, 248, 248f

B

- Bandas
  - A, 34
  - I, 34
- Barorreceptores del seno carotídeo, 157, 158f, 174, 177-178
- Barrera
  - hematoencefálica, 107, 107f
  - hematotesticular, 448
- Bases débiles, 263, 263f
- Bastoncillos
  - características, 71t, 79-80, 80t
  - estructura, 81-82, 82f
- Benzodiacepinas, 32
- Bicapa de lípidos, 4, 4f, 5f
- Bicarbonato
  - carga filtrada, 307
  - concentración de
    - saliva, 343
    - secreciones pancreáticas, 353
  - descripción, 302-303

- Bicarbonato *(cont.)*
  - efectos de vómito sobre la concentración, 319c, 320
  - excreción de hidrógeno como efecto del ácido valorable, 307-309
  - función, 303
  - niveles del líquido
    - extracelular, 3, 3t, 302-305, 307
    - intracelular, 3, 3t
  - presión parcial del dióxido de carbono, 303, 307
  - reabsorción, 306-307
    - del túbulo contorneado proximal, 266-272, 306-307, 306f
    - renal, 306-307
  - secreción, 334
  - transporte de dióxido de carbono en la sangre, 216, 217
- Bilaverdina, 374
- Bilirrubina, 358, 374, 376f
- Bilis
  - biosíntesis, 357, 358f
  - composición, 357-358
  - formación, 356
  - funciones, 356
  - funciones de la vesícula biliar, 359
  - introducción, 357
  - secreción, 356-359, 374
- Blastocisto, 460
- Bloqueo cardíaco, 136
- BMR. *Ver* Tasa metabólica basal
- BNP. *Ver* Péptido natriurético cerebral
- Bocio, 393f, 409
- Bowditch staircase, 140, 140f
- Bradicardia sinusal, 136c
- Bradicinina, 169
- Bromocriptina, 396
- Bulbo olfatorio, 94
- Bumetanida, 273
- Bungarotoxina alfa, 28
- Butoxamina, receptores autónomos, 53t

C

- Ca^{2+} ATPasa
  - acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico, 37, 139
  - de la membrana plasmática, 10
  - descripción, 10, 37, 41, 139
- Cadena(s)
  - ligeras, 33-34
  - pesadas, 33-34
  - simpática, 47-49
- Cafeína, secreción de hidrógeno, 351
- Calbindina D-28 K, 369-370, 438, 439f
- Calcio
  - absorción, 369-370
  - acumulación en el retículo sarcoplásmico, 37
  - concentraciones
    - intracelulares
      - acoplamiento contracción excitación, 37, 40
      - células miocárdicas, 138
      - *cross-bridging*, 37
      - mantenimiento, 12
      - mecanismos que aumentan, 41f, 42
      - liso, 42

- Calcio *(cont.)*
  - concentraciones
    - intracelulares
      - secreción de insulina, 425
    - plasmáticas, 248, 430-431, 430f
  - filtrado, 284
  - gatillo, 138
  - homeostasis, 431, 432f
  - ionizado, 430
  - manipulación renal, 284-285, 284f
  - niveles
    - ECF, 284
    - líquido
      - extracelular, 3, 3t
      - intracelular, 3, 3t
    - sanguíneos, 430-431, 430f
  - reabsorción renal, 284-285, 284f
  - regulación de la secreción de la hormona paratiroidea, 432-433
  - unido a
    - calmodulina, 40, 40f
    - troponina C, 37, 138, 139
- Calcitonina, 380t, 437
- Caldesmon, 41
- Calicreína, 344
- Caliuresis, 282, 283
- Calmodulina, 40
- Calponin, 41
- Calsecuestrina, 37
- Cambios
  - de la conductancia, potenciales de acción, 19f
  - de voltaje, potenciales de acción, 19f
- Campos receptivos
  - neuronas sensoriales, 72-73, 73f
  - sistema visual, 83-85
- Canales
  - Ca^{2+} tipo
    - L, 129
    - T, 130
  - de calcio
    - activados por la elasticidad, 248
    - dependiente de
      - IP3, 40, 42
      - ligandos, 15, 40, 42
      - voltaje, 42, 424
    - papel de la transmisión neuromuscular, 26
    - retículo sarcoplásmico dependientes de IP3, 40, 42
    - tipo
      - L, 129
      - T, 130
  - de sodio, 274
    - células principales, 274
    - nervio, 20f, 21
    - papel de la fotorreceptción, 83, 83f
    - potenciales postsinápticos excitatorios causados por la apertura, 28
    - puertas de
      - activación, 20, 20f
      - inactivación, 20f, 132-133
    - transducción olfatoria, 93
  - de potasio, 280
    - causa de potenciales postsinápticos excitatorios mediante la apertura, 28
  - dependientes del
    - ligando, 15

Canales *(cont.)*
      calcio, 15, 40, 42
    voltaje, 15
      calcio, 42
  iónicos
    dependientes del
      ligando, 15
      voltaje, 15
    descripción, 15
  Na^+ epitelial (ENAC), 267t, 274
  semicirculares
    anatomía, 87, 87f
    funciones vestibulares, 90, 90f
Capa
  de células de Purkinje, corteza cerebelosa, 102
  granular, corteza cerebelosa, 102
  molecular, corteza cerebral, 102
  submucosa, pared gastrointestinal, 300f, 327
Capacidad
  espirada viral forzada en 1 segundo (FEV1), 191, 191f
    cambios en la enfermedad, 191-192, 191f
  inspiratoria (IC), 185
  pulmonar total (TLC), 185
  residual funcional (FRC), 185, 194, 195f, 196f
    cambios en
      enfisema, 196
      fibrosis, 196
  vital (VC), valores, 185, 186t
    forzada (FVC), 191
Capacitación, 449
  membrana, 23
vasos sanguíneos, 120, 121f
Capilares
  anatomía, 163-164
  características, 115
  ecuación de Starling, 164-166
  esfínteres precapilares, 164
  fenestración, 164
  glomerulares, 236
    capas, 251-252, 251f
    carga negativa, 252
    fuerzas de Starling, 252-255, 253f, 254t
      descripción, 252-255, 53f, 254t
      ecuación, 252-254
      presiones, 253f, 254-255, 254t
    presión osmótica, 270
  intercambio
    líquidos, 164-166, 165f
    sustancias, 164
  linfáticos, 166
  músculo liso, 164
  perfusión, 115
  peritubulares, 236
    descripción, 236
    fuerzas de Starling, 275
    reabsorción, 257
  presión media, 122
  respuestas en la hemorragia, 176
  vasa recta, 236, 290-291, 290f
Cápsula de Bowman, 235
Carbacol
  receptores
    autónomos, 53t
    nicotínicos, 61
Carbaminohemoglobina, 216
Carboxihemoglobina, 214
Carga filtrada, 246t, 258
  ácido para-aminohipúrico, 262
  bicarbonato, 307
Caseína, 397
Catecolaminas, 247, 247t
Cationes, 3. *Ver también cationes específicos*
Ceguera nocturna, 82
Células
  acinares, 342-343, 344f
    pancreáticas, 355-356, 354f
  amacrinas, 85
  basales, 93, 93f, 94
  bipolares, 84-85
  cardíacas
    acoplamiento excitación-contracción, 138-139, 138f
    conductancia, 125
    contractilidad
      efecto de
        frecuencia cardíaca, 140
        glucósidos cardíacos, 141
        sistema nervioso autónomo, 139-140
      mecanismos, 139
    estructura, 138
    excitabilidad, 132-133
    potencial de membrana en reposo, 127
    potenciales de acción, 126-127
  centroacinares
    descripción, 353
    producción de secreción pancreática, 353, 368
  complejas, 85
  contráctiles del corazón, 125
  cromafines, 50
  de la decidua, 460
  de Leydig, 443, 448
  de Sertoli, 443, 448
  ductales, 342-343, 344f
    páncreas exocrino, 353, 356
  epiteliales foliculares, glándula tiroides, 402, 402f
  G, 347f, 349f
  ganglionares, 85
  geniculadas laterales, 85
  germinales, 443-444
  granulosas, 443-444, 454-455
  hipercomplejas, 85
  horizontales, 84-85
  I, 333
  intercaladas alfa
    descripción, 274
    reabsorción de potasio, 279, 280, 280f
    secreción de hidrógeno, 308, 308f, 310-311
  intersticiales de Cajal, 336
  miocárdicas
    acoplamiento excitación-contracción, 138-139, 138f
    contractilidad
      efecto de
        frecuencia cardíaca, 140
        glucósidos cardíacos, 141
        sistema nervioso autónomo, 139-140
      mecanismos, 139
Células *(cont.)*
    estructura, 138
    excitabilidad, 132
    potencial de la membrana en reposo, 127
    potenciales de acción, 127-130
  mitrales, 93f, 94
  mucosas, 346
  parietales, características, 346, 347, 347f
  peludas
    auditivas, 89
    sistema vestibular, 90
  principales, 346, 347f, 432
    descripción, 267t
    efectos de la hormona antidiurética, 291, 291f
    permeabilidad del agua, 291
    reabsorción de sodio, 274-275, 274f
    secreción de potasio, 279, 280-283, 280f, 281t
  S, 334
  simples, 85
  teca, 443-444, 454-455
Centro
  acelerador cardíaco, 158
  apnéustico, 224-225
  de deglución, 337
  del vómito, 341-342
  desacelerador cardíaco, 158
  neumotáxico, 224
  vasoconstrictor, 158
Cerebelo
  anatomía, 67
  corteza cerebelosa, capas, 102f
  funciones, 102
  interneuronas, 102f, 103
  trastornos, 103
Cerebro, 65, 66, 66f
Cetoácidos, 426, 427, 430
Cetoacidosis diabética, 312, 317c, 427
Ciclo
  cardíaco
    contracción ventricular isovolumétrica, 148-150, 149f, 150t
    eventos, 149f, 150t
    eyección ventricular
      disminuida, 149f, 150, 150t
      rápida, 149f, 150, 150t
    llenado ventricular rápido, 149f, 150t, 151
    relajación ventricular isovolumétrica, 149f, 150t, 151
    retorno venoso, 151-156
    sístole auricular, 148, 149f, 150t
  de puentes cruzados, 474
  medio, ciclo menstrual, 456
  menstrual
    acciones de estrógenos y progesterona, 457-458
    eventos, 458-459, 459f
    fases, 455-456, 456f
    secreción de
      FSH, 455-456, 456f
      LH, 455-456, 456f
  respiratorio
    espiración, 201
    ilustración, 199f, 200f
    inspiración, 201
    presiones, 200f
    reposo, 199, 200-201

Ciclooxigenasa, 171
Cimetidina, 333, 348-349, 352
Cinasa de cadena ligera de miosina, 40, 40f
Cinocilio, 90, 91f
Circulación
  Bronquial, 185
  cerebral, 169
  coronaria, 169
  enterohepática, 357
  esplácnica, 374, 375f
  fetal, 217
  músculo esquelético, 170
  piel, 170
  pulmonar, 169
    descripción, 111-112
    presiones, 125
    regulación, 169
  renal, 169, 374, 375f
    regulación, 169, 374, 375f
  sistémica
    descripción, 111-112
    presión
      arterial, 122-124
      venosa, 125
  Ver también Microcirculación
Cistinuria, 365
Citocromo P-450, 412-413, 437
Clonidina, receptores autónomos, 53t
Cloro
  concentración en la saliva, 343
  glicina y conductancia, 32
  niveles en el líquido
    extracelular, 3, 3t
    intracelular, 3, 3t
  potencial de
    difusión, 16f, 17
    equilibrio, 17
Clorotiazida, 273-274
Cociente del intercambio respiratorio, 190
Codificación sensorial, 73-74
Código del patrón a través de la fibra, 94, 96
Coeficiente
  difusión, 7, 204
  partición, 7
  reflexión, 13-14, 14f
Colecalciferol. *Ver* Vitamina D
Colecistocinina, 333-334
  acciones, 333-334
  característica, 332t
  efecto de secreción de glucagón, 429
  estructura, 333f
  funciones, 333
Colesterol
  7alfa-hidroxilasa, 359
  desmolasa, 412f, 413, 450f, 455f
  descripción, 358
  estructura química, 411f
  precursor de hormonas esteroideas adrenocorticales, 383, 410
Colículo inferior, 89
Colina acetiltransferasa, 26, 26f
Colinorreceptores, 46
  características, 57. 57t
  efecto de fármacos, 53t
  localización, 57t
  mecanismo de acción, 57t
  muscarínicos
    activación, 63c
Colinorreceptores *(cont.)*
    agonistas y antagonistas, 53t
    características, 57t
    efecto de
      acetilcolina, 134, 345
      fármacos, 53t
    localizaciones, 61
    mecanismo de acción, 62
  nicotínicos
    activados de acetilcolina, 61, 62f
    agonistas y antagonistas, 53t
    características, 57t
    descripción, 15, 26
    efecto de fármacos, 53t, 61
    localización, 61
    mecanismo de acción, 61, 62f
  prototipos, 53t
Colipasa, 366
Colon
  absorción de sodio, 372
  transporte de electrolitos, 372, 372f
Comisuras, 69
Compartimentos
  de líquidos corporales
    cambios de líquidos
      características, 241t
      contracción del volumen, 241t, 242-244
      deprivación de agua, 241t, 243-244
      diarrea, 241t, 242-243
      expansión del volumen, 241t, 242, 244
      hormona, 241t, 244
      ingesta e infusión de cloruro sódico, 241t, 244
      insuficiencia suprarrenal, 241t, 244
      principios, 241-244, 242f
    composición, 2-4
    ilustración, 239f
    medición de
      concentración de solutos, 2, 241-244
      volúmenes, 239-240
    transcelular, 237-238
  transcelulares, 237-238
Complejos
  K, 105-106
  mioeléctricos de migración, 340
  Qrs, 137, 137f
Compliance, 192
  arterias, 121, 121f
  efecto de
    envejecimiento, 121, 121f
    surfactante, 197-198
    tensión de superficie de los alvéolos, 197
  elastancia, 192
  pared torácica, 193-194, 194f, 195f, 196f
  principios, 192
  pulmón
    efecto de enfermedades, 195-197
    gráfica, 195f, 196f
    medición, 192-193, 193f
  vasos sanguíneos, 120-121
  venas, 121, 121f
COMT. *Ver* Metiltransferasa-O-catecol
Condicionamiento
  clásico, 106
  operativo, 106
Conductancia, 15
  hidráulica, 165, 167t
Conducto(s)
  alveolares, 184
  colectores
    anatomía, 235-236
    características, 267t
    excreción de hidrógeno como NH4 + , 311
    producción de orina
      hiperosmótica, 292
      hipoosmótica, 294
    reabsorción de
      potasio, 279
      sodio, 266, 274-275, 274f
  torácico, 166
  wolffianos, 444, 445
Conos
  características, 71t, 79-80, 80t
  estructura, 81-82, 82f
Conservación macular, 86, 86f
Constante
  de longitud, 23-24
  equilibrio, 301
  temporal, 23
Consumo de oxígeno
  durante el ejercicio, 227-228
  efecto de las hormonas tiroideas, 407
  miocárdico, 147
Contracción(es)
  de segmentación
    intestino grueso, 342
    motilidad del intestino delgado, 341
  isométrica, 39
  isotónica, 39
  peristálticas
    fisiología de la deglución, 337, 338, 338f
    motilidad del intestino delgado, 341, 342
  tónicas, 335
  ventricular isovolumétrica, 145, 148-150, 149f, 150t
Contractilidad
  efecto de
    asa volumen-presión ventricular, 145f
    frecuencia cardíaca, 140
    glucósidos cardíacos, 141
    sistema nervioso autónomo, 139-140, 172
  fracción de eyección como indicador, 143
  mecanismos, 139
  relación de Frank-Starling, 143-145, 144f
Contratransporte, 10, 12
Convulsiones jacksonianas, 105
Corazón
  arritmias, 137-138
  células
    descripción, 125
    excitabilidad, 132-133
    período refractario, 132-134
    potencial de membrana en reposo, 127
  contracción, 138-148
  efectos autónomos, 134-136, 134t
  excitabilidad, 132-134
  función, 125
  lado
    derecho, 113
    izquierdo, 113
  potenciales de acción

Corazón *(cont.)*
    aurícula, 127-130, 127t, 128f
    características, 127t
    conducción, 131-132, 132f
    fases, 128-130, 128f
    inicio, 138
    mecanismos de propagación, 132
    nódulo senoauricular, 125, 127t, 128f, 130-131
    origen, 125-126
    períodos refractarios, 132-134, 133f
    principios, 126-127
    secuencia, 125-126, 126f
    sistema de Purkinje, 127-130, 127t
    vetrículos, 127-130, 127t, 128f, 129f
  ritmo sinusal, 126
  velocidad de conducción, 131-132
Corpus albicans, 453
Corpúsculo
  de Meissner
    características, 75, 75t, 76f
    descripción, 71
  de Ruffini, 75t, 76, 76f
  paciniano
    características, 75, 75t, 76f
    descripción, 71, 71t, 74
Corriente
  de Dark, 83
  externa, 19, 127
  interior, 19, 127
  local, 23
Corteza
  auditiva, 89
  cerebelosa
    capas, 102, 102f
    entrada, 103
    salida, 103
  cerebral
    control de la respiración, 225
    descripción, 68
  motora, 105
    primaria, 105
  premotora, 105
  riñón, 235
  suprarrenal
    descripción, 160, 410
    fetal, 461
    fisiopatología, 418-422, 419t
    insuficiencia
      primaria. *Ver* Enfermedad de Addison
      secundaria, 419-421
    producción de hormonas esteroideas
      andrógenos. *Ver* Andrógenos
      características, 380t, 382f
      descripción, 410, 410f, 454
      estructura química, 410-411
      glucocorticoides. *Ver* Glucocorticoides
      mecanismo de acción, 388-389, 390f
      mineralcorticoides. *Ver* Mineralcorticoides
      síntesis, 383
      vías biosintéticas, 412-413, 412f
    trastornos
      características, 418
      déficit de
        17alfa-hidroxilasa, 419t, 422
        21beta-hidroxilasa, 419t, 422
      enfermedad de

Corteza *(cont.)*
        Addison. *Ver* Enfermedad de Addison
        Cushing, 419t, 421, 421f
      insuficiencia suprarrenal secundaria, 419-421
      síndrome de
        Conn, 419t, 421-422
        Cushing, 419t, 421
    tumores, 415
  visual, 85
Corticosterona, estructura química, 411f, 413
Corticotrofas, 392
Cortisol
  acciones, 380t, 416t, 417
  biosíntesis, 413
  causante de aumentos de la velocidad de la filtración glomerular, 417
  durante el parto, 461
  efectos
    antiinflamatorios, 417
    de la inmunosupresión, 417
    del sistema nervioso central, 417
    gluconeogénesis, 416
  estructura química, 411f
  niveles excesivos, 418
  secreción, 414f
Cotransporte, 10-11, 10f
  de sales biliares-sodio, 359
  glucosa-sodio. *Ver* Cotransporte Na + -glucosa
  Na^+-Cl^-, 273-274, 273f, 292
  Na^+-colina, 28
  Na^+-glucosa (SGLT1)
    absorción de glucosa, 361-362, 362f
    anomalías congénitas, 260, 261c
    características, 10-11, 10f, 258-260
    reabsorción de glucosa, 258-260
    transporte de galactosa, 361-362
  Na^+-I^+, 402, 403f
  Na^+-K^+-$2Cl^-$, 267t, 272-273, 272f, 288-289, 292
Craneosacral, 51
Creatinina, 256-257
  curva de valoración, 309, 309f
Cretinismo, 401
CRH. *Ver* Hormona liberadora de corticotropina
Cromosomas sexuales, 443
Cuerpo(s)
  aórticos, 162, 177
  carotídeos, 162, 177
  lúteo, 380t, 382f, 453, 460
Cúpula, 90, 91f
Curare, 27t, 28
  receptores
    autónomos, 53t
    nicotínicos, 61
Curva
  de disociación hemoglobina-oxígeno
    cambios
      2-3-difosfoglicerato, 214
      descripción, 213
      hacia la derecha, 213-214, 213f
      hacia la izquierda, 214
    descripción, 211
    efectos
      alturas, 231

Curva *(cont.)*
      ejercicio, 229
      monóxido de carbono, 214-215
    forma sigmoidea, 211-212
    ilustración, 211f
    P50, 212
  de función vascular
    descripción, 152-153, 152f
    pendiente, 153
    presión sistémica media, 152-153, 152f
    resistencia periférica total, 153, 155-156, 156f
  de la función cardíaca
    descripción, 151, 152f
    efectos de la resistencia periférica total, 155-156, 156f
  de valoración, 302, 302f, 303f
Cycling cross-bridge
  descripción, 139
  ilustración, 36f
  velocidad de acortamiento del músculo, 38f, 39

D

dB. *Ver* Decibelios
dDAVP. *Ver* 1-desamino-8-d-arginina vasopresina
DDPC. *Ver* Dipalmitoíl de fosfatidilcolina
Decibelios (dB), 86-87
Decusaciones, 69
Defecación, 342
Deficiencia
  17alfa-hidroxilasa, 419t, 422
  21beta-hidroxilasa, 419t, 422
Deglución, 337-338
Demeclociclina, 400
Derivaciones, 219-220, 223
  causante de hipoxemia, 231
  derecha-izquierda, 219, 231
  disipación del calor, 171
  fisiológicas, 206, 219
  izquierda-derecha, 220
1-desamino-8-D-arginina vasopresina (dDAVP), 294, 296c
Desensibilización de Ca^{2+}, 42
Deshidroepiandrosterona, 380t, 410, 461
  estructura química, 411f
Desintoxicación, hígado, 375
11-desoxicorticoesterona, 413, 422
  estructura química, 411f
Desoxihemoglobina, 216, 305-306
Despolarización, 18, 127, 424
  potencial de membrana, 127
Después del alta, 101
Diabetes
  insípida
    central, 293t, 294, 296c, 400
    nefrógena, 293t, 294-295, 400
  mellitus
    dependiente de insulina, 278, 427
    glucosuria, 11c, 260, 261c
    no dependiente de insulina, 428
Diafragma, 192
Diarrea, 372-373
  causas, 373
  descripción, 241t, 242-243
  osmótica, 362, 373-374

Diarrea *(cont.)*
  pérdida de
    electrolitos asociados, 373
    líquidos, 373
    potasio asociado, 372, 373
  secretora, 374
Diastasis, 151
Diencéfalo, 67
Diferenciación sexual, 443-445, 444f
  fenotípico, 444-445, 444f
  genética, 443, 444f
  gonadal, 443-444, 444f
Difosfato de guanosina, 386
2,3-difosfoglicerato
  causante de cambios en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina, 214, 230
  respuesta a las alturas altas, 230
Difusión
  facilitada, 5-6, 6t, 8, 258
  no iónica, 263, 263f
  simple
    características, 5-6, 6t
    electrolitos, 8
    gases, 203-204
    mecanismos, 6-8, 6f
    no electrolítica, 6-8
    reabsorción de urea, 262
    variables, 6-8
Digestión, 359
  hidratos de carbono, 360t, 361-362
  lípidos
    anomalías, 367-369, 368c
    intestino delgado, 366, 366f
    mecanismos, 365-366
  mecanismos, 360t, 361, 361f
  proteínas, 360t
    estómago, 364f
    intestino delgado, 363, 364f
    mecanismos, 363-364, 363f, 364f
    trastornos, 365
Digoxina, 141. *Ver también* Glucósidos cardíacos
Dihidrotestosterona, 449
  acciones, 451, 452t
1,25-dihidroxicolecalciferol, 369-370, 380t, 389, 435, 435t, 438, 438f
  síntesis, 438f
Dióxido de carbono
  acidosis respiratoria causada por retención, 320
  alcalosis respiratoria causada por pérdida, 323
  disuelto, 215-216
  forma del bicarbonato, 216-217
  ley de Henry, 215-216
  producción, 189, 300
  regulación de la circulación cerebral, 169
  transporte de sangre, 215-217, 216f
Dipalmitoíl de fosfatidilcolina (DPPC), 197-198
Disacáridos, 361
Disco(s)
  óptico, 79
  táctiles, 75t, 76, 76f
  Z, 34
Disdiadococinesia, 103
Disgeusia, 94
Disosmia, 92
Distensibilidad, 120, 192. *Ver también Compliance*
Distrofina, 35
DIT. *Ver* Diyodotirosina
Diuresis osmótica, 427
Diuréticos
  ahorradores de potasio, 267t, 274-275, 274f, 281t, 283
  asa
    alcalosis de contracción asociada, 307
    aumento de la excreción de potasio, 281, 281t, 282
    inhibición
      de la reabsorción de
        calcio, 284
        magnesio, 285-286, 285f
      del cotransporte Na + -K + -2Cl-, 267t, 272f, 273
    respuesta de eliminación de agua libre, 295
  causantes de hipopotasemia, 282
  respuesta al potasio, 281, 281t, 282
  tiazídicos
    alcalosis de contracción asociada, 307
    aumento de la reabsorción del calcio, 284f, 285
    contracción de alcalosis asociada, 307
    diabetes insípida nefrógena, 295, 400
    inhibición
      de la reabsorción de sodio, 281, 282
      del cotransporte Na + -Cl-, 273, 274
    tratamiento de la diabetes insípida nefrógena, 400
Diyodotirosina (DIT), 403f, 404
Dolor
  lento, 78
  rápido, 78
  reflejo, 78
Dopamina
  acciones vasodilatadoras, 247t
  características, 30f, 31-32
  efectos en las arteriolas, 248
  ganglios basales, 104-105
  inhibición de la secreción de prolactina, 396
  tratamiento en la hemorragia, 248
Duodeno
  acidez de los contenidos, 368
  úlceras, 333, 352, 352t

E

ECF. *Ver* Líquido extracelular
ECG. *Ver* Electrocardiograma
Ecuación
  conductividad de la médula, 18
  gas alveolar, 190-191, 190f, 215c, 231
  Goldman, 18
  Henderson-Hasselbalch
    curvas de valoración, 303
    descripción, 301-302
    predicción de las respuestas compensadoras, 316, 320, 322, 323
Ecuación *(cont.)*
  Nernst, 17-18, 126
  Poiseuille, 117-118, 198
  Starling, 164-166, 252-254
  Stokes-Einstein, 7
  Van't Hoff, 13
Edema, 166, 167t, 177
EEG. *Ver* Electroencefalograma
Efecto(s)
  colerético, 359
  cronotrópicos, 134
  de Bohr, 216
  de haldano, 216
  de la hipoventilación, con presión parcial de dióxido de carbono, 320
  de Wolff-Chaikoff, 404
  del pH, buffers, 300-301
  dromotrópicos, 135
  único, 288-289, 288f
Eje hipotalámico-hipofisario, 414-415, 414f
Ejercicio
  aumento de
    capacidad de difusión pulmonar, 204
    gasto cardíaco, 228
  cambios, 229
  causa de cambios de potasio, 278
  repuestas
    cardiovasculares, 172-173, 173t, 174f
    sistema respiratorio, 227-229, 228f
  transferencia de oxígeno, 207-208, 209
Ejes del sueño, 105-106
Electrocardiograma (ECG), 136-138, 137f
Electroencefalograma (EEG), 105-106, 106f
Electrogénico, 9, 12
Electrolitos
  absorción intestinal, 370-374
  difusión, 8
  secreción intestinal, 372
  Ver también electrolitos específicos
Electroneutralidad, 3
Elementos sensibles a los esteroides (SER), 389, 390f
Embarazo
  acciones de estrógenos y progesterona, 458, 461, 461f
  funciones de la progesterona, 461, 462f
  funciones de los estrógenos, 461
  lactancia, 461-462
  niveles de globulina unida a tiroxina, 404
  parto, 461
  precoz, 460, 460t
  producción de
    gonadotropina coriónica humana, 460
    hormonas, 460-461, 461f, 462f
  secreción de prolactina, 397
  trimestres, 460-461
  velocidad de filtración glomerular, 260
Embolismo pulmonar, 221
Encefalinas, 330t
Endolinfa, 87, 90
Endopeptidasas, 363-364
Endotelio, capilar glomerular, 251
Enfermedad
  de Addison
    características, 418-419
    causas, 418
    descripción, 393

Enfermedad *(cont.)*
    estudio de caso, 420c
    insuficiencia adrenocortical secundaria, 419-421
    síntomas, 418
  de Cushing, 419t, 421, 421f
  de Graves, 406, 408
  de Huntington, 32, 105
  de Parkinson, 105
  del movimiento, 63c
  por úlcera péptica, 351-353
  pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
    espiración forzada, 201, 201f, 202
    estudio de caso, 227c, 322c
Enfisema
  capacidad de difusión pulmonar, 204
  compliance del pulmón, 196
Enterocinasa, 364
Enteroglucagón, 335
Enzima(s)
  1α-hidroxilasa, 438
  convertidora de la angiotensina (ACE), 415
    inhibidores, 254
  pancreáticos, secreción, 334
Epidídimo, 448
Epitelio
  capilar glomerular, 252
  pared gastrointestinal, 300f, 327
EPOC. *Ver* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPP. *Ver* Potencial de la placa terminal
EPSP. *Ver* Potenciales postsinápticos excitatorios
Equilibrio
  ácido-base
    mecanismos renales, 306-312
    neutralización, 300-306
    reabsorción de bicarbonato, 306-307
  de Gibbs-Donnan, 4, 239
  del potasio
    externo, 235
      influencias dietéticas, 281
      mecanismos renales implicados, 279-283, 279f
        reabsorción de las células alfa intercaladas, 279, 280, 280f
        secreción de las células principales, 279, 280-283, 280f, 281t
    interno, 276-278, 277f, 277t
      anomalías ácido-base, 278
      efectos de
        agonistas y antagonistas adrenérgicos, 278
        ejercicio, 278
        insulina, 278
        lisis celular, 278
        osmolaridad, 278
        ejercicio, 278
  electroquímico, 16-17
  glomerulotubular
    descripción, 267
    efecto de los cambios del volumen extracelular, 271-272, 271f
    túbulo contorneado proximal, 270-271
Equivalente, 2
Eritropoyetina, 230
Escala
  medios, 87
  tímpano, 87
  vestíbulo, 87
Escalofrío, 171
Esclerosis múltiple, 24c
Esfínter
  de Oddi, 357, 359
  inferior, 338
  superior, 338
Esófago
  función de deglución, 337
  motilidad, 338-339
Espacio muerto, 187, 221
  anatómico, 187, 188f
  embolismo pulmonar como ejemplo, 221
  fisiológico, 187-189
Esperma
  almacenamiento, 448-449
  espermatogénesis, 448, 449f
Espermatogénesis, 448, 449f
Espermatozoos, 449f
Espigas
  complejas, 103
  simples, 103
Espinocerebelo, 102
Espiración
  control, 224
  forzada, 201-202, 201f
  mecanismos, 201
  músculos, 192
Espirómetro, 121t, 185
Espironolactona, 274-275, 282c, 283, 419t, 421-422
Esprúe tropical, 369
Estado constante, 153
Esteatorrea, 333, 352, 367-369
Estenosis aórtica, 124, 124f, 147
Estercobilina, 358, 374
Estereocilio, 91, 91f
Estereoespecificidad, 6
Ésteres de colesterol hidroxilasa, 366
Estimulación vagal, 353
Estímulos
  duración, 74, 75
  gusto, 96
  intensidad, 73, 75
  localización, 73
  mapas neurales, 73
  modalidad, 73
  olfatorios, 93-94
  patrón del impulso nervioso, 74
  umbral, 73
Estómago
  anatomía, 339, 339f
  digestión de
    lípidos, 366
    proteínas, 364, 364f
  glándulas pilóricas, 346
  inervación, 339, 339f
  mezcla de alimentos y digestión, 340
  mucosa, 346
  ondas lentas, 336-337, 336f
  relajación receptiva, 339
  secreción del ácido hidroclorhídrico
    descripción, 347
    efectos de
      acetilcolina, 348
Estómago *(cont.)*
      alcohol, 350
      cafeína, 350
      gastrina, 348
      histamina, 348
    estimulación, 349-351, 349f
    fases, 349-351
    inhibición, 349f, 351
    mecanismos celulares implicados, 347-348
    úlceras, 351-353, 352t
  tipos de células, 346
  vaciado, 340, 366
Estradiol, 380t, 458
Estribo, 87, 87f
Estriol, 380t, 461, 461f, 462f
Estrógeno
  acciones, 456-458, 457t
    ciclo menstrual, 457
    desarrollo
      mamario, 457-458
      reproductor femenino, 457
    embarazo, 458
  descripción, 445
  funciones en el embarazo, 461
  producción, 410
  síntesis y secreción, 454-455, 455f
Etetraetilamonio (TEA), 21
Excitabilidad, células miocárdicas, 132-133
Excreción
  ácido *para*-aminohipúrico, 262
  descripción, 258
  glucosa, 260
  sodio, descripción, 265
Exopeptidasas, 363-364
Eyaculación, 448-449
Eyección
  de leche, oxitocina, 400
  ventricular, 145, 149f, 150, 150t

F

Factor(es)
  de activación GTPasa (GAP), 386
  de liberación de nucleótidos de guanosina (GRF), 386
  de relajación derivado del endotelio, 217. *Ver también* Óxido nítrico
  inhibidor de la prolactina. *Ver* Dopamina
  intrínseco, 353, 369
Faringe, función de la deglución, 337
Fármacos
  antiinflamatorios no esteroideos, 248
  sulfonilureas, 425
Fascículo de His
  descripción, 125
  marcapasos latentes, 131
Fase
  cefálica, secreción de hidrógeno, 350, 350f
  gástrica, secreción de hidrógeno, 350, 350f
  intestinal, secreción de hidrógeno, 350f, 351
  lútea, ciclo menstrual, 455, 456, 457, 458, 459f
  proliferativa, ciclo menstrual, 457, 458, 459f
  secretora, ciclo menstrual, 457, 458, 459f

Fenestración, capilares, 164
Fenilefrina, receptores autónomos, 53t
Feniletanolamina-N-metil transferasa (PNMT), 31, 50
Fenómeno de rebote, 103
Fenotipo
  femenino, 444-445
  masculino, 444-445
Fenoxibenzamina, receptores autónomos, 53t
Feocromocitoma, 50, 50c
Fertilización, 460
FEV1. *Ver* Capacidad espirada viral forzada en 1 segundo
Fibras
  de la bolsa nuclear, 97, 98f
  de la cadena nuclear, 97, 98f
  extrafusales, 97, 98f
  intrafusales, 97, 98f
  musculares, 97
  musgosas, 103
  nerviosas, 69, 69t
  paralelas, 103
  trepadoras, 102
Fibrosis
  adaptabilidad pulmonar, 196
  capacidad de difusión pulmonar, 204
  quística, 365, 368
  transferencia de oxígeno, 208f, 209
  volúmenes espiratorios forzados, 191-192, 191f
Fiebre, 171
Filamentos
  delgados
    músculo
      cardíaco, 138
      esquelético, 33f, 34
  gruesos
    músculo
      cardíaco, 138
      esquelético, 33-34, 33f
Filtración
  descripción, 257, 257f
  glomerular, 251-257, 251f
    características de barrea, 251-252, 251f
    descripción, 257, 257f
Finasteride, 451
Flujo, 6-7
  plasmático renal
    ecuación, 246t
    eficaz, 246t, 250
    eliminación del ácido *para*-aminohipúrico para su medición, 248-251
    medición, 249-251, 249f
    principio de Fick, 249-250, 249f
  sanguíneo
    cerebral, 169
    circulación coronaria, 169
    control
      hormonal, 169
      local, 167-169
    diferencia de presión, 116-117
    ecuación, 116-117
    factores que determinan, 116-117
    laminar, 119-120, 119f
    músculo esquelético, 170
    número de Reynold, 120
Flujo *(cont.)*
  piel, 170
  pulmonar
    aumentos inducidos por el ejercicio, 228
    circulación, 169
    derivación, 219-220, 223
      derecha-izquierda, 219, 220f
      fisiológica, 219
      izquierda-derecha, 220
    descripción, 185, 217
    distribución, 218, 219f
    efectos de la vasoconstricción hipóxica, 217
    regulación, 217-218
  regional, 167-169
  renal, 169, 374, 375f
    autorregulación, 248, 248f
    ecuación, 246t
    efecto
      retroalimentación tubuloglomerular, 248, 249f
      vasoconstrictores, 247t
      vasodilatador, 247t
    medición, 250-251
    regulación, 247-248
    velocidad, 247
  resistencia
    ecuación de Poiseuille, 117-118
    paralela, 118f, 119
    periférica total, 116-117
    series, 118, 118f
  turbulento, 119f, 120
  velocidad, 115-116, 120
Folículo(s)
  de Graafian, 453
  dominante, 453, 458
  ováricos
    desarrollo, 453
    únicos, 453
  piloso, 75t, 76, 76f
  primario, 453
Fosfatasa de cadena ligera de miosina, 40f, 41
Fosfato
  curva de valoración, 303f
  funciones de *buffering*, 305, 309
  niveles de los líquidos intracelulares, 305
  reabsorción, 283-284, 283f
  tampón urinario, 309, 309f
Fosfaturia, 283-284, 434-435
Fosfodiesterasa, 387
Fosfolamban, 139
Fosfolipasa
  A2, 366
  C
    descripción, 58
    efecto sobre las acciones hormonales, 386, 386t, 388, 388f
    receptor Gq, 388
Fosfolípidos
  descripción, 4, 4f, 358
  producción ácida secundaria al catabolismo, 300
Fotoisomerización, 82
Fotorrecepción, etapas implicadas, 82-83, 83f
Fotorreceptores
  bastoncillos, 71t, 79-80, 80t
Fotorreceptores *(cont.)*
  conos, 71t, 79-80, 80t
  descripción, 71, 71t
  estructura, 81-82, 82f
  hiperpolarización, 83, 83f
  localización, 79-80
Fóvea, 79
Fracción
  de eyección, 143
  de filtración
    ecuación, 246t, 257
    efecto de las fuerzas de Starling, 254t, 270
FRC. *Ver* Capacidad residual funcional (FRC)
Frecuencia
  cardíaca
    cambios, 151
    efectos de
      actividad parasimpática en el nódulo senoauricular, 159
      contractilidad, 140
      sistema nervioso autónomo, 134-135, 135f
    longitud del ciclo, 137
    respuestas posturales, 178t
    registro electrocardiográfico, 136
  del habla, 87
Fructosa, 362
FSH. *Ver* Hormona estimulante de los folículos
Fuerzas de Starling, 164-165, 165f, 252-255, 253f, 254t
Función sexual masculina, receptores nicotínicos, 61
Furosemida, 272f, 273, 284, 284f, 285f, 437. *Ver también* Diuréticos, asa
FVC. *Ver* Capacidad vital forzada

G

GABA. *Ver* Ácido gamma-aminobutírico
Galactorrea, 397
Galactosa, 361-362
Ganglios
  autónomos
    división
      parasimpática, 51
      simpática, 49
  basales, 68, 103-105
    enfermedades, 105
    vía
      directa, 104
      indirecta, 103
  prevertebrales, 47-49
  sistema nervioso simpático, 49
Gas
  difusión, 204
  disuelto
    descripción, 204
    dióxido de carbono, 215-216
    ley de Henry, 203, 204
    oxígeno, 209-210
    respecto la ley de Henry, 203, 204
  modificado químicamente, 204
  solución, 204
  unido, 204

- Gasto cardíaco, 112
  - aumentos inducidos por el ejercicio, 172-173, 173t, 174f, 228
  - curva, 151, 152. *Ver también* Curva de función cardíaca
  - disminuciones inducidas por
    - hemorragia, 173-174
    - insuficiencia cardíaca, 179c
  - distribución, 112, 112f
  - ecuación, 147-148
  - factores determinantes, 143, 172
  - hipoxia, 231-232
  - medición, 147-148
  - principio de Fick para la medición, 147-148
  - relación Frank-Starling, 143-145
  - respuestas posturales, 178f, 178t
  - retorno venoso, interacción, 153-156
- Gastrectomía, 369
- Gastrina
  - acciones, 333
  - características, 332t
  - efecto sobre la secreción de ácido hidroclorhídrico, 348
  - estructura, 333f
  - funciones, 332
  - secreción, 332
  - síndrome de Zollinger-Ellison, 333
- Gastrinoma, 333
- Gestación. *Ver* Embarazo
- Gigantismo, 395
- GIP. *Ver* Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa
- Glándula(s)
  - Accesorias sexuales, función, 448-449
  - hipofisaria
    - anatomía, 389
    - lóbulo
      - anterior
        - producción de hormonas, 380t, 382f, 392-397
        - relación con el hipotálamo, 391f
    - *Ver también hormonas específicas*
      - posterior
        - producción de hormonas, 380t, 382f, 389, 397-401
        - relación con el hipotálamo, 389-390, 391f
        - *Ver también hormonas específicas*
    - relación con el hipotálamo, 391f
  - mamarias. *Ver* Mamas
  - oxínticas, 346
  - parótidas, 342
  - paratiroides, 380t, 382f
  - pilóricas, 346
  - próstata, 448-449
  - salivares, 342-343, 344f
    - estructuras, 342-343
  - sublinguales, 342
  - tiroides
    - células epiteliales foliculares, 402, 402f
    - hormonas. *Ver* Hormonas tiroideas
- Glicina, 32
- Globulina unida a
  - esteroides sexuales, 449
  - tiroxina (TBG), 404
- Glomérulos, sistema olfatorio, 93f, 94
- Glucagón, 380t, 422, 425, 428-430, 428t, 429f, 429t
- Glucagón *(cont.)*
  - estructura, 334f, 428
  - regulación de la secreción, 428-429
- Glucocorticoides
  - acciones, 416-417, 416t
  - biosíntesis, 412f, 413
  - cortisol. *Ver* Cortisol
  - descripción, 410
  - regulación, 414-415
- Glucógeno, 426
- Gluconeogénesis, 416, 426
- Glucoproteínas, 392
- Glucosa, 361-362
  - cotransporte Na^+-glucosa
    - absorción de glucosa, 361, 362f
    - anomalías congénitas, 260, 261c
    - característicos, 10-11, 10f, 258-260, 361-362
    - reabsorción de glucosa, 258-260
  - curva de valoración, 258-260, 260f
  - digestión de hidratos de carbono, 361-362
  - efectos de
    - glucagón, 428
    - insulina, 384, 426
  - eliminación renal, 245
  - excreción, 260
  - metabolismo, 423
  - reabsorción
    - curva de valoración, 258-260, 260f
    - descripción, 258-260
    - mecanismo celular, 258, 260f
  - transporte, 8
- Glucósidos cardíacos
  - descripción, 9-10
  - efecto inotrópico positivo, 141, 141f
  - efectos de contractilidad, 141
  - uso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, 141
- Glucosuria, 11c, 260, 261c
- Glucurónido de bilirrubina, 358
- GLUT 1, 258
- GLUT 2, 258, 361-362, 423, 425f
- GLUT 4, 426
- GLUT 5, 362
- Glutamato, 32, 103, 104
- GnRH. *Ver* Hormona liberadora de gonadotropina
- Golpe de calor, 172
- Gonadotropina coriónica humana (HCG)
  - características, 392
  - funciones, 380t
  - secreción inducida por el embarazo, 460
- Gonadotropos, 392
- Gradiente
  - A-a, 206, 230-231, 230t
  - concentración, 7
  - osmótico corticopapilar
    - descripción, 287-291, 288f, 290f
    - multiplicación contracorriente, 287-289, 288f
    - reciclaje de urea, 289-290, 290f
    - vasos rectos, 290-291, 290f
- Grasa(s)
  - absorción, 366-367, 367f
  - causantes de retrasos en el vaciado gástrico, 340
  - digestión, 365-366
- Grasa(s) *(cont.)*
  - emulsificación de sales biliares, 357
  - parda, 171
- Grosor de la membrana, 7
- GRP. *Ver* Péptido liberador de gastrina
- Gusto
  - células receptoras. 95
  - codificación de estímulos, 96
  - descripción, 94
  - tipos, 94
  - transducción, 95-96, 96f
  - vías, 96

H

- H^+-K^+ ATPasa, 10, 308, 347
- HCG. *Ver* Gonadotropina coriónica humana
- Heces, 342
- Hematocrito, 239, 250-251
- Hemianopia, 86, 86f
- Hemicolinio, 27t, 28
- Hemirretina, 85
- Hemisferios cerebrales, 68
- Hemodinámica, 113-125
- Hemoglobina
  - fetal, 210, 213f, 214
  - funciones de neutralización, 305-306
  - oxígeno unido
    - capacidad de fijación, 210-211
    - curva de disociación oxígeno-hemoglobina, 211-213
    - descripción, 210
  - S, 210
  - variantes, 210
- Hemorragia
  - disminuciones de la presión arterial, 173-174, 247
  - respuestas
    - al reflejo barorreceptor, 159, 160f, 174-175
    - a la hormona antidiurética, 177
    - capilares, 176
    - cardiovasculares, 176f
    - del sistema aldosterona-angiotensina II-renina, 175-176, 247
  - tratamiento con dopamina, 248
- Hendidura(s)
  - de filtración, 252
  - sináptica, 25
- Heptapéptido, extremo C, 333
- Hertz (Hz), 86-87
- Hexametonio
  - receptores
    - autónomos, 53t
    - nicotínicos, 61
- Hidratos de carbono, digestión y absorción
  - características, 360t
  - hepática, 374
  - intestino delgado, 361f
  - mecanismo, 360t, 361-362, 362f
  - productos finales, 361
  - trastornos, 362
- Hidroclorotiazida, 273-274
- Hidrofílico, 4

Hidrofóbico, 4
  interacciones, 5
Hidrógeno
  causante de retrasos en el vaciado gástrico, 340
  efectos de
    aldosterona sobre la secreción, 320
    gastrina, 332
  excreción de
    ácido valorable
      efectos de buffer urinario, 308, 309f
      excreción de NH4 + , 311-312, 311t
      mecanismos, 308, 308f
    NH4 + ,
      descripción, 309
      excreción de ácido valorable, 311-312, 311t
      mecanismos, 310-311, 310f
  mediación del sistema nervioso entérico, 340
  niveles de
    acidemia, 305
    alcalemia, 305
  pH, 299, 300f
  producción, 309
  secreción, 349-351, 350f
    efectos de la aldosterona, 417
    fase
      cefálica, 350, 350f
      gástrica, 350, 350f
      intestinal, 350f, 351
25-hidroxicolecalciferol, 435, 437
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 417
17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 449
1α-hidroxilasa, 369-370
Hierro, 370
Hígado
  desintoxicación de sustancias, 375
  efectos de
    glucagón sobre el flujo de nutrientes, 429f
    insulina sobre el flujo de nutrientes, 426-427
  extracción de sales biliares, 359
  fetal, 461
  formación y secreción de bilis, 374
  funciones metabólicas, 374-375
  producción y secreción de bilirrubina, 374
Hiperaldosteronismo, 282c
  primario. *Ver* Síndrome de Conn
Hiperalgesia, 77
Hipercalcemia, 284
  descripción, 430, 432-433, 435, 435t
  hipocalciurica familiar, 437
  humoral de malignidad, 435t, 437
Hipercalciuria, 285
Hipercortisolismo, 415
Hiperemia
  activa, 167,1 68, 173
  reactiva, 167
Hipergeusia, 94
Hiperosmolaridad, 278
Hiperosmótico, 12, 242
  contracción del volumen, 241t, 243-244
  expansión del volumen, 241t, 244
  orina, 291-293, 292f, 293t, 296
Hiperparatiroidismo secundario, 435t, 436
Hiperplasia suprarrenal congénita, 422, 446c
Hiperpolarización, 19
  después del potencial, 19, 21
  fotorreceptores, 83, 83f
Hiperpotasemia, 22c, 23, 276-278, 277t, 427
Hipertensión
  causante de alteraciones de barorreceptores, 157
  sistémica, 147
  vascular renal, 162c
Hipertermia, 172
  maligna, 172
Hipertiroidismo, 170-171, 393f, 408
  primario, 435, 435t, 436c
Hipertónico, 14-15
Hipertrofia prostática benigna, 451
Hiperventilación
  alturas, 229-230
  causante de pérdida de dióxido de carbono, 322-323
  compensación de la acidosis metabólica, 304-305, 316
  descripción, 225
Hipocalcemia, 430, 433
Hipocampo, 68
Hipofosfatemia, 435
Hipogeusia, 94
Hipoglucemia, 394
Hipomagnesemia, 285-286
Hipoparatiroidismo, 435t, 436
Hipopotasemia, 276-278, 277t, 373
  inducida por diuréticos, 282
Hiposmia, 92
Hiposmótica, 12, 242
  contracción del volumen, 241t, 244
  expansión del volumen, 241t, 244
  orina, 286, 293-295, 293t, 294f
Hipotálamo
  anatomía, 67-68
  centros autónomos, 56, 56f
  disipación de calor, 171
  efectos de la angiotensina II, 161
  generación de calor, 171
  glándula hipofisaria, relación
    lóbulo
      anterior, 390-392, 391f
      posterior, 389-390, 391f
  osmorreceptores estimulados, 286
  producción de hormonas, 380t, 382f
  regulación de la temperatura corporal, 171
  vasos sanguíneos portales hipofisarios, 391
Hipotensión ortostática, 177
Hipótesis
  metabólica, 168
  miógena, 167, 248
Hipotiroidismo, 170-171, 393f, 409
Hipotónico, 14-15
Hipoventilación
  causa de aumentos de la presión parcial del dióxido de carbono, 320
  causante de hipoxemia, 231
  compensación de la alcalosis metabólica, 320
  voluntaria, 225
Hipovolemia, 256-257, 399
Hipoxemia, 229, 230
  alturas, 231
Hipoxemia *(cont.)*
  causas, 230t
  derivaciones derecha-izquierda causantes, 219
  descripción, 198
  diferencia A-a, 206, 230-231
Hipoxia, 231
  causante de vasoconstricción en arteriolas pulmonares, 217, 230
  causas, 231-232, 231t
  descripción, 169
Histamina, 349f
  circulación cutánea, 170
  control del flujo sanguíneo, 169
  descripción, 32, 335
  efecto sobre la secreción del ácido clorhídrico, 335, 348
  inflamación, 167t
Histéresis, 193, 194f
Homúnculo, 77, 79f
  motor, 105
  somatosensorial, 77, 79f
Hormona(s)
  acciones
    específicas de las glándulas, 380t
    mecanismo, 385-389
      adenililciclasa, 386-387, 386t
      fosfolipasa C, 386t, 388, 388f
      guanilatociclasa, 386t
      hormonas esteroideas, 386t
      tirosincinasa, 386t
    segundos mensajeros, 385-389
  adrenocorticotrópica (ACTH)
    acciones, 414-415, 414f
    descripción, 380t, 392-393
    enfermedad de Cushing, 419t
  amina, 383
  antidiurética (ADH)
    acciones, 288-289, 291, 291f, 380t, 399-400
    deprivación de agua, 286
    descripción de los efectos de la permeabilidad del agua, 275, 286, 287, 291, 400
    diabetes insípida, 294-295
    efecto
      en los túbulos renales, 291, 291f
      sobre las células principales, 291, 291f
    fisiología y fisiopatología, 293t
    fisiopatología, 400
    ingesta de agua, 287
    neuronas, 389-390, 397-398
    producción de orina hiperosmótica durante los niveles
      bajos, 293-295, 294f
      elevados, 291-293, 292f
    receptores, 163
    reciclaje de la urea, 289-290
    regulación, 398f, 399-400
      presión arterial, 163
    respuesta
      agua libre, 295, 296
      hemorragia, 177
    secreción, 398, 398f
    síndrome de secreción inadecuada, 400
      características, 241t, 244
      estudio de caso, 401c

Hormona(s) *(cont.)*
      producción de orina hiperosmótica, 293, 293t
    síntesis, 397-398
  antimülleriana, 444, 445
  clasificación, 380t
  de crecimiento
    acciones, 380t, 395
    deficiencia, 395
    exceso, 395
    fisiopatología, 395
    química, 393
    secreción, 393-395, 394f, 394t
  corteza suprarrenal, 380t
  descripción, 379
  esteroideas
    andrógenos. *Ver* Andrógenos
    descripción, 410, 410f
    estructura química, 410-411
    glucocorticoides. *Ver* Glucocorticoides
    mecanismo de acción, 388-389, 390f
    mineralcorticoides. *Ver* Mineralcorticoides
    síntesis, 383
  estimulante
    de los folículos (FSH)
      a lo largo de la vida, 445-447, 446f
      características, 392
      ciclo mensual, 455-456, 456f
      funciones, 380t
      ovarios regulados, 455, 456, 456f
      ovulación, 458
      regulación testicular, 450, 451f
      secreción
      efectos de los estrógenos, 385
      pulsátil, 447
    de melanocito (MSH), 380t, 392-393, 393f
    del tiroides
      características, 392
      efectos de la glándula tiroides, 406
      funciones, 380t
      secreción, 405
      secretora, 432-433
      síntesis, 392
  gastrointestinales, 331-335
    colecistocinina, 333-334
    enteroglucagón, 335
    gastrina, 332-333
    GIP, 334-335
    motilina, 335
    polipéptido pancreático, 335
    secretina, 334
  glándula
    hipofisaria, 380t
    paratiroides, 380t
    tiroides, 380t
  hipotalámica, 380t, 382f
  inhibidora liberadora de somatotropina, 380t, 394
  liberadora de
    corticotropina (CRH), 380t, 414
    gonadotropina (GnRH)
      a lo largo de la vida, 445-447, 446f
      características, 380t
      regulación
        ovárica, 455
        testicular, 450, 451f

Hormona(s) *(cont.)*
      secreción pulsátil, 447
    hormona de crecimiento, 380t
    tirotropina (TRH)
      acciones reguladoras, 405
      descripción, 405
      funciones, 380t
      síntesis, 392
  luteinizante (LH)
    a lo largo de la vida, 445-447, 446f
    características, 392
    ciclo menstrual, 455-456, 456f
    funciones, 380t
    ovulación, 458
    regulación
      ovárica, 455, 456, 456f
      testicular, 450, 451f
    secreción
      efectos de los estrógenos, 385
      pulsátil, 447
  paratiroides
    acciones, 380t, 433-435, 433f
    efecto
      huesos, 434, 434f
      renales, 433f, 434
    estructura, 431
    fisiopatología, 435-437, 435t
    receptores, 434
    regulación
      de la reabsorción de
        calcio, 284f, 285, 435
        fosfato, 283-284, 435
  peptídicas, 392
    síntesis, 379-383, 383f
  péptidos, 392
    síntesis, 379-383, 383f
  proteínicas, síntesis, 379-383
  receptores, 385
  regulación
    inferior, 385
    superior, 385
  secreción
    mecanismos de retroalimentación reguladores, 383-384
    regulación, 383-385
  segundos mensajeros, 385-389
  sensibilidad, 385
  síntesis, 379-383, 383f
  tiroideas
    acciones, 406-408, 407f
    descripción, 380t, 382f, 401
    efecto sobre la tasa metabólica basal, 406
    fisiopatología, 408-409
    mecanismo de acción, 388-389, 390f
    papel del yodo, 401
      propiedades termogénicas, 170-171
    secreción, regulación, 405-406, 405f
    síntesis, 402-404, 403f
    unidas en la circulación, 404-405
  Ver también hormonas específicas
Hueso, efectos del 1, 25-dihidrocolecalciferol, 439
Humor
  acuoso, 79
  vítreo, 79
Husos musculares
  estructura, 98f

Husos musculares *(cont.)*
  función, 98
  inervación, 97-98
  intrafusal, 97
Hz. *Ver* Hertz

I

IC. *Ver* Capacidad inspiratoria
ICF. *Ver* Líquido intracelular
If, 134, 134t
IK-Ach, 134, 134t
Íleo
  resección, 359, 360c
  transporte de electroitos, 371f
Implantación, blastocitos, 460
Incisura, 151
Incus, 87, 87f
Inervación simpática, 169, 170
Infección de *helicobacter pylori*, 351f, 352
Infertilidad, 397
Infundíbulo, 389
Inhibición lateral, 73
Inhibidores de
  anhidrasa carbónica, 230, 306
  bomba de protones. *Ver* Omeprazol
  reductasa 5 alfa, 451
Inhibina, 450, 451f
Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, 406, 408
Inositol 1,4,5-trifosfato
  inducción de la liberación del calcio, 388
  mecanismo de fosfolipasa C, 388, 388f
  producción, 385-386
Inotropismo. *Ver* Contractilidad
Inotropos
  negativos
    descripción, 144-145
    efectos de la curva de función cardíaca, 154, 154f
  positivos
    descripción, 141, 144
    efectos de la curva de la función cardíaca, 154, 154f
Inspiración
  aire, viscosidad, 199
  control, 224
  mecanismos, 201
  músculos, 192
Insuficiencia
  adrenal, 241t, 244, 419t, 420c
  cardíaca congestiva
    ejemplo de estudio de caso, 179c
    glucósidos cardíacos, 141
  hepática, 404
  pancreática, 368
  renal crónica, 312, 435t, 439
Insulina
  acciones, 426-427, 426t
  deficiencia, 278
  descripción, 422
  efectos
    concentración de calcio intracelular, 425
    hormona de crecimiento, 395
  equilibrio potásico, 278
  estructura, 423
  fisiopatología, 427-428

- Insulina *(cont.)*
  - funciones, 380t
  - mecanismo de acción, 425-426, 426f
  - regulación secretora, 335, 384, 423-425, 424t, 425f
  - síntesis, 423
- Interacciones electroestáticas, 5
- Intercambio
  - Ca^{2+}-Na^{+}, 11f, 12, 141
  - contracorriente, 290-291, 290f
  - de aniones formadores de cloro, 269
  - gaseoso
    - acidosis respiratoria causada por alteraciones, 321t
    - descripción, 202
    - facilitado por difusión, 206
      - principios, 207-208, 207f
      - transporte de oxígeno, 209
    - limitado por perfusión, 206
      - principios, 207f, 208
      - transporte de oxígeno, 208, 208f
    - leyes
      - Boyle, 185, 201, 202
      - Dalton, 202-203
      - General de gases, 202
      - Henry, 203, 204
    - pulmones, 204-206, 205f
  - hidrógeno-sodio. *Ver* Intercambio Na^{+}-H^{+}
  - Na^{+}-H^{+}
    - descripción, 268
    - efectos de la angiotensina II, 271
    - producción de saliva, 343
    - reabsorción de bicarbonato, 306
- Interleucina-1, 271
- Interneuronas, 68
  - cerebelo, 103
- Intervalo
  - PR, 136, 137f
  - QT, 137, 137f
- Intestino(s)
  - absorción
    - de calcio, 438
    - y secreción de electrolitos, 372
  - criptas, 372
  - delgado
    - absorción, 370-372
    - contracciones, 340, 341f
    - digestión de
      - hidratos de carbono, 361f
      - lípidos, 366, 366f
      - proteínas, 363-364, 364f
    - funciones, 340
    - inervación, 340
    - motilidad, 340-342
    - ondas lentas, 340
    - transporte de líquidos y electrolitos, 370-374
    - vellosidades, 370
  - efectos de 1,25-dihidroxicolecalciferol, 438
  - grueso
    - contracciones de segmentación, 342
    - mecanismos de defecación, 342
    - motilidad, 342
    - movimientos de masas, 342
    - reflejo gastrocólico, 342
    - secreción, 372
      - de electrolitos, 372
- Intolerancia a la lactosa, 363c
- Intoxicación de cianuro, 231-232
- Inulina
  - características, 245, 246-247, 246t
  - eliminación, 245
    - medición de la velocidad de filtración glomerular, 256
  - [TF/P]inulina, 264-265
  - [TF/P]x/[TF/P]inulina, 265
- Islotes de Langerhans, 422, 423f
- Isoproterenol, 199
  - receptores autónomos, 53t
- Isosmótico, 12, 242, 292, 370
  - contracción del volumen, 241t, 242-243
  - expansión del volumen, 241t, 244
  - reabsorción, 267, 269-270, 270f
- Isotónico, 14-15
- Isquemia cerebral, 177

J

- Jugos gástricos, 346

K

- Ketoconazol, 413, 421

L

- Lactancia, 461-462
- Lactasa, 361
  - deficiencia, 373-374
- Lactosa, 397
- Lactotropos, 392
- Lámina
  - densa, 251-252
  - propia, 300f, 327
  - rara
    - externa, 251-252
    - interna, 251-252
- LCR. *Ver* Líquido cefalorraquídeo
- Lecho vascular, 114f
- Leminisco lateral, 89
- Lengua
  - inervación, 96
  - papila, 95, 95f. *Ver también* Papilas del gusto
- Leucotrienos, 218
- Ley
  - acción de masas, 301
  - Boyle, 185, 201, 202
  - Dalton de presiones parciales, 202-203
  - Ficks, 203-204
  - Henry, 203, 204, 209, 215-216
  - Laplace, 147, 168, 197, 197f
  - Ohm, 116
  - Poiseuille, 15
- LH. *Ver* Hormona luteinizante
- Lidocaína, 20
- Línea
  - isohídricas, 303
  - M, 34
- Linfa, 166
- Lipasa, 366
  - lingual, 344
- Lípido(s)
  - digestión y absorción
    - anomalías, 367-369, 368c
    - hígado, 374-375
    - intestino delgado, 366, 366f
    - mecanismos, 365-369
  - emulsificación de sales biliares, 357, 366
- Lipocortina, 417
- Líquido(s)
  - cefalorraquídeo (LCR)
    - cambios de pH, 225
    - funciones, 108
    - producción, 107f, 108
  - corporales
    - agua
      - corporal total. *Ver* Agua corporal total
      - descripción, 236
      - distribución, 1-2, 237-239
    - composición, 2-4
    - concentraciones de solutos, 2
    - electroneutralidad, 3
    - osmolaridad
      - cálculo, 241
      - papel del gradiente osmótico corticopapilar, 287-291, 288f, 290f
      - regulación, 286-287, 286f, 287f
    - pH, 299-300
  - extracelular (ECF), 1, 2, 2f
    - calcio, 284
    - características, 240t
    - cationes, 238-239
    - compartimentos, 2, 2f, 4
    - composición, 3, 3t, 338-339
    - líquido intersticial, 2, 4
    - marcadores para medir el volumen, 239
    - niveles de sodio, 265
    - osmolaridad, 3t, 241, 242-244
    - pH, 3t
    - plasma, 2, 4
    - porcentaje de agua corporal total, 237-239
    - respuesta del equilibrio glomerulotubular, 271-272, 271f
    - tampón
      - bicarbonato, 302-305, 307
      - descripción, 302
      - fosfato, 305
    - volumen, 239-240
      - sanguíneo arterial efectivo, 275
  - intersticial, 2, 239
    - características, 240t
    - exclusión de proteínas, 4, 239
    - volumen, 239
  - intracelular (ICF), 1, 2, 2f
    - características, 240t
    - cationes, 238
    - composición, 3, 3t, 238
    - niveles de
      - fosfato, 305
      - proteínas, 305-306
    - osmolaridad, 3t, 241, 242-244
    - pH, 3t
    - porcentaje de agua corporal total, 237-238
    - volumen, 239-240
  - tubular, flujo, 289

Lisis celular, 278
Llenado ventricular, 145, 149f, 150t, 151
Luz visible, 78

M

Machos, pubertad, 447, 447f
Macrófagos alveolares, 184
Mácula, 79
Magnesio, 433
  reabsorción, 285-286, 285f
Mal de altura agudo, 230
Maltasa, 361
Mamas
  acciones de estrógenos y progesterona durante el desarrollo, 457-458
  desarrollo, 448
  efecto de
    oxitocina, 400, 401t
    prolactina, 397
  lactancia, 461-462
Maniobra de Valsalva, 342
  prueba del reflejo barorreceptor, 159
MAO. *Ver* Monoaminooxidasa
Mapa ácido-base, 303, 304f, 314, 315f
Mapa
  neuronal, 68, 73
  somatotópico, 68
  tonotópico, 89
Marcadores glomerulares
  características, 255
  creatinina, 256-257
  inulina, 246-247, 256
Marcapasos, 125
  ectópico, 131
  latente, 131
  músculo liso gastrointestinal, 336
Martillo, 87, 87f
Masticación, 337
Mastocitos, 32
Mecanismos de retroalimentación, sistema endocrino negativo, 383-384, 384f, 415, 450, 455-456, 456f
  positivo, 383-384, 384f, 455-456, 456f
Mecanorreceptores
  adaptación, 75-76, 75t
    lenta, 74f, 75-76, 75t, 76f
    muy rápida, 75-76, 75t, 76f
    rápida, 74f, 75-76, 75t, 76f
  barorreceptores, 157
  células ciliadas, 71, 71t
  corpúsculo de
    Meissner. *Ver* Corpúsculo de Meissner
    Pacinian. *Ver* Corpúsculo de Pacinian
    Ruffini. *Ver* Corpúsculo de Ruffini
  descripción, 71, 71f
  folículo piloso, 75t, 76, 76f
  receptores de Merkel. *Ver* Receptores de Merkel
  tipos, 75t, 76f
Médula
  centros cardiovasculares del tronco cerebral, 157
  cerebro
    anatomía, 67
    centro respiratorio, 224
Médula *(cont.)*
    control de la respiración, 224
    quimiorreceptores, 226
  espinal, 65, 66, 66f
  suprarrenal
    descripción, 50, 410
    producción de hormonas, 380t, 382f
  riñón, 235
    reciclaje de urea, 289-290, 290f
Melatonina, 447
Membrana(s)
  basilar, 89, 89f
  celulares
    bicapa de lípidos, 4, 4f, 5f
    características, 4-5
    componentes de proteínas, 4-5
    composición, 4-5
    niveles de fosfolípidos, 4, 4f
    transporte
      activo. *Ver* Transporte activo
      agua, 15
      diferencias de concentración de solutos, 3-4
      difusión. *Ver* Difusión
      mecanismos, 5-15
      osmosis, 12
  de basamento, 251-252
  timpánica, 87, 87f
Memoria, 106-107
Menarquia, 448
Menopausia, 463
Menstruación, 458, 459f
MEPP. *Ver* Potencial de placa terminal miniatura
Mesencéfalo, 67
Metabolitos
  locales, 172, 173
  vasodilatadores, 168
Metanefrina, 31-32
Metarrodopsina II, 82, 83f
Metformina, 428
Methemoglobina, 210
Metiltransferasa-O-catecol (COMT), 30f, 31
Metirapona, 413, 421
Método de dilución
  en helio, 185
  mediciones de compartimentos de líquidos corporales, 239-240
Metolazona, 273-274
Metoprolol, receptores autónomos, 53t
Miastenia grave, 27c, 28
Micción, 53-54, 55f
Micelas, 357, 367, 367f, 369
Microcirculación, 163. *Ver también* Circulación
  capilares. *Ver* Capilares
  fuerzas de Starling, 164-166
  linfa, 166
Microvellosidades, 95
Mielina, 25
Mielinación, 25
Mifepristona, 462-463
Milimoles, 2
Mineralcorticoides
  acciones, 417
  aldosterona. *Ver* Aldosterona
  biosíntesis, 412f
  descripción, 410, 413
Miofibrillas
  filamentos
    delgados, 33f, 34
    gruesos, 33-34, 33f
  proteínas citoesqueléticas, 35
  sarcómeros, 34
Miosina
  cross-bridge cycling, 36f
  descripción, 33-34, 138
MIT. *Ver* Monoyodotirosina
Mixedema, 409
Modelo del filamento deslizante, 138
Mol, 2
Monoaminooxidasa (MAO), 30f, 31-32
Monofosfato de
  adenosina cíclica (AMPc)
    descripción, 58, 345
    papel de los segundos mensajeros, 372, 386, 386t, 400, 429
  guanosina cíclica, 217
Monóxido de carbono
  causante intoxicación, 215c, 231-232
  efectos de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina, 214-215, 214f
Monoyodotirosina (MIT), 403f, 404
Motilina, 335, 340
Motoneuronas, 26
  alfa, 97, 99-100
  gamma, 97
    dinámicas, 98
    estáticas, 98
MSH. *Ver* Hormona estimulante de melanocitos
Mucosa
  gástrica, 333
  muscular, 300f, 327
Muesca dicrótica, 123, 151
Mujeres, pubertad, 447f, 448
Multiplicación contracorriente, 287-289, 288f, 311
Muscarina, receptores autónomos, 53t
Músculo
  cardíaco
    acoplamiento excitación-contracción, 138-139, 138f
    contractilidad
      efecto de
        asa volumen-presión ventricular, 145f, 146
        frecuencia cardíaca, 140
        glucósidos cardíacos, 141
        sistema nervioso autónomo, 139-140
      fracción de eyección como indicador, 143
      mecanismos, 139
    filamentos
      espesos, 138
      finos, 138
    fracción de eyección, 143
    relación tensión-longitud, 142-143, 142f
    túbulos transversos, 138
    volumen del ictus, 143
  circular, pared gastrointestinal, 300f, 327
  constrictor pupilar, 54-55
  dilatador pupilar, 54-55
  esquelético

Músculo *(cont.)*
    acoplamiento de contracción-excitación, 35f, 37-38
    circulación, 170
    contracción, 33
    cross-bridge cycling, 36f, 37
    filamentos
        finos, 33f, 34
        gruesos, 33-34, 33f
    inervación, 33
    propagación del potencial de acción, 37
    proteínas citoesqueléticas, 35
    relación
        fuerza-velocidad, 39
        tensión-longitud, 38f, 39
    retículo sarcoplásmico, 35-37, 35f
    sarcómeros, 34
    túbulos transversos, 35-37, 35f
  liso
    acoplamiento contracción-excitación, 40-42
    aumentos del calcio intracelular, 41f, 42
    cambios independientes del calcio, 42
    contracción, 40f
    localizaciones anatómicas, 39
    multiunidad, 40
    ondas lentas
        estómago, 336-337, 336f
        intestino delgado, 340
    potenciales de acción, 40
    tracto gastrointestinal, 335-342
    unitario, 39-40
    vascular, 115
        receptores nicotínicos, 61
    vías aéreas, 183
  longitudinal, pared gastrointestinal, 300f, 327

N

Na^{+-}K^{+} ATPasa
  características, 9
  descripción, 3
  estimulación de la hormona tiroidea, 170
  fármacos inhibidores, 9-10
  funciones del potencial de acción, 127
  inhibición de los glucósidos cardíacos, 141
  mecanismo, 9, 9f
  papel del potencial de membrana en reposo, 18
Nebulina, 35
Nefrona(s)
  abreviaturas asociadas, 245t
  anatomía, 235-236, 237f, 238f
  corticales superficiales, 236
  manipulación del
    calcio, 284-285, 284f
    fosfato, 283-284, 283f
    magnesio, 285-286, 285f
    potasio, 279-283, 279f
    sodio, 265-266, 266f
  única
    razón [TF/P]x, 264
    terminología asociada, 263-265
    [TF/P]inulina, 264-265
    [TF/P]x/[TF/P]inulina, 265
  yuxtamedularas, 236
Neostigmina, 27t, 28
Nervio(s)
  canales del sodio, 20f, 21
  del seno carotídeo, 157, 159
  frénico, 224
  impulsos, 74
  motores, 66
  óptico
    descripción, 81
    lesiones, 86, 86f
  pélvico, 328
  propagación a lo largo del potencial de acción, 24
  sensoriales, 66
  vago, 157, 328, 349f
Neumocitos, 184
Neumotórax, 194, 194f
Neurocrinos, 330, 331, 335
Neurofisina
  I, 397-398, 398f
  II, 397-398, 398f
Neurohipófisis. *Ver* Glándula hipofisaria, lóbulo posterior
Neurohormonas, 32
Neuromoduladores, 32
Neuronas
  adrenérgicas, 31, 46
  colinérgicas, 46, 49, 328
  de cuarto orden
    sistema
      sensorial, 71
      somatosensorial, 77
  de primer orden
    sistema
      sensorial, 70
      somatosensorial, 77
  de proyección, 68
  de segundo orden
    sistema
      sensorial, 70
      somatosensorial, 77
  de tercer orden
    sistema
      sensorial, 71
      somatosensorial, 77
  dopaminérgicas, 31
  peptidérgicas, 328
  posganglionares, 45
    división
      parasimpática, 51
      simpática, 49
  preganglionares, 45
    división
      parasimpática, 51
      simpática, 49
  sensoriales
    campos receptivos, 72-73, 73f
    codificación de los estímulos, 73-74
    cuarto orden, 71
    primer orden, sistemas sensoriales, 70
    segundo orden, sistemas sensoriales, 70
    tercer orden, 71
    velocidad de encendido, 72
Neuropéptidos, 32-33, 389
  Y, 49, 330t
Neurotransmisores
  acetilcolina. *Ver* Acetilcolina
  ácido gamma-aminobutírico, 31f, 32
Neurotransmisores *(cont.)*
  ácido nítrico, 32
  adrenalina, 30f, 31-32, 58-61
criterios para la clasificación, 29, 29t
  descripción, 29
  división
    parasimpática, 51, 53t
    simpática, 49
  dopamina, *Ver* Dopamina
  glicina, 32
  glutamato, 32
  histamina, 32
  neuropéptidos, 32-33
  noradrenalina, 30f, 31-32, 58-61
  serotonina, 31f, 32
Neutralización, 300
  bicarbonato. *Ver* Bicarbonato
  descripción, 302
  desoxihemoglobina, 305-306
  ecuación de Henderson-Hasselbach, 301-302, 316
  efectos del pH, 300-301
  fosfato, 305
  hemoglobina, 305-306
  líquido
    extracelular, 302-305
    intracelular, 305-306
  principios, 300-301
  urinarios, 308-309
Neutralización
Nicotina
  receptores
    autónomos, 53t
    nicotínicos, 61
Nifedipino, 129
Nistagmo, 92
  posrotatorio, 92
  verificación, 92
Nitrógeno ureico sanguíneo, 256-257
NMDA. *Ver* N-metil-D-aspartato
N-metil-D-aspartato (NMDA), 32
NO
  sintasa, 32
  Ver Óxido nítrico
Nociceptores, 77
  descripción, 71, 71t
Nódulo
  auriculoventricular
    marcapasos latentes, 131
    velocidad de conducción del potencial de acción
      descripción, 125, 131-132
      efectos del sistema nervioso autónomo, 134-136
  de Ranvier, 25
  senoauricular
    automaticidad, 130
    inervación autónoma, 53
    potenciales de acción, 125, 128f, 130-131
    receptor β1, 56-57, 134
Noradrenalina, 330t
  activación de adrenorreceptores, 58-61
  descripción, 30f, 31-32
  receptores autónomos, 53t
  secreción de feocromocitoma, 50, 50c
  síntesis, 49
Normetanefrina, 30f, 31-32

Núcleo
  arcuato, 450
  cuneatus, 77
  de relevo, 68, 70
  del tracto solitario, 158, 159
  gracilis, 77
  vestibular
    inferior, 92
    lateral, 92
Número de Reynolds, 120

O

Octreótido, 395
Oído
  anatomía, 87, 87f
  externo, 87, 87f
  interno, 87, 87f
  medio, 87, 87f
Oído, sensibilidad del tono, 87
Ojo
  estructura, 79-80, 80f
  fotorreceptores. *Ver* Fotorreceptores
  retina, 80-82, 81f
  vías ópticas, 83f, 85-86, 85f
  Ver Visión
Olfato. *Ver* Sistema olfatorio
Omeprazol, 10, 333, 347, 352
Onda(s)
  A, 148
  delta, 105-106, 106f
  espermatogénica, 448
  lentas, 40
    estómago, 336-337, 336f
  P, 136, 137f, 148
  T, 137, 137f, 150
  θ, 105-106, 106f
Oogénesis, 453, 45rf
Órgano(s)
  de Corti, 87, 88, 88f
  otolíticos, 90, 91-92
  vestibular, 90
Orina
  ácida, 263
  alcalina, 263
  hiperosmótica, 286
    mecanismos renales implicados, 291-293, 292f, 293t
    síndrome de hormona antidiurética inadecuada, 293, 293t
  hipoosmótica, 293-294, 293t, 294f
    producción de diabetes insípida, 294-295
  isosmótica, 286
  osmolaridad, 286-296, 286f
  tampones, pK, 309
Osmol, 2
Osmolaridad, 2, 3, 12
  causa de cambios de potasio, 278
  ECF, 241, 242-244
  ICF, 241, 242-244
  líquido
    corporal
      papel del gradiente osmótico corticopapilar, 287-291, 288f, 290f
      regulación, 286-287, 286f, 287f
      valores normales, 286
    extracelular, 3, 3t
Osmolaridad *(cont.)*
    intracelular, 3, 3t
  orina, 286-296, 286f
  sangre, circulación, 241
Osmorreceptores, 286
Osmorregulación, 286
  papel del gradiente osmótico corticopapilar, 287-291, 288f, 290f
Ósmosis, 12, 164
  agua, 15
  diagrama esquemático, 13f
Osteoblastos, 434
Osteoclastos, 434
Osteodistrofia hereditaria de Albright, 436. *Ver también* Seudohipoparatiroidismo
Osteomalacia, 370, 439
Osteoporosis, 434
Ovarios
  anatomía, 451-453
  oogénesis, 453, 455f
  producción de hormonas, 380t, 382f, 385, 454-455, 455f
  regulación, 455-456, 456f
Overshoot, 19
Ovulación
  descripción, 453, 455
  inhibición inducida por prolactina, 397
  inicio, 458, 459f
  supresión, 462
Óxido
  contenido en la sangre, 210-211
  disuelto, 209-210
  nítrico (NO), 32
    vasoconstricción hipóxica, 217
  regulación de la circulación pulmonar, 169
  suministro tisular, 211
  unido a hemoglobina
    capacidad de fijación, 210-211
    descripción, 210
Oxihemoglobina, 305-306
Oxitocina
  acciones, 380t, 400-401
  durante el parto, 461
  estructura, 398f
  inducción de las contracciones uterinas, 401
  neuronas, 389-390, 397-398
  regulación, 398f
  secreción, 385, 400-401, 401t
  síntesis, 298f

P

P50, 211f, 212, 213-214, 213f
Páncreas
  endocrino, insulina. *Ver* Insulina
  glucagón, 380t, 422, 425, 428-430, 428t, 429f, 429t
  secreciones
    descripción, 353
    efecto de la velocidad del flujo sobre la composición, 355, 355f
    estructura, 353
    formación, 353, 354t
    mecanismo, 354f
    regulación, 355-356
  somatostatina, 380t, 422, 425, 430
Pancreatitis, 365
Papilas, 95, 95f
  circunvaladas, 95, 95f
  del gusto
    anatomía, 94-95, 94f
    mecanismos de transducción, 95-96, 96f
    organización de las papilas, 95, 95f
  foliadas, 95, 95f
  fungiformes, 95, 95f
  riñón, 235
Paracrinos, 331, 335
Pared torácica
  adaptabilidad, 193-194, 194f, 195f, 196f
  elastancia, 192
  pulmón, 194-195, 195f
  relación volumen-presión, 194-195
Parto, 461
PCO$_2$. *Ver* Presión parcial del dióxido de carbono
Penicilina, 262
Pepsina, 364
Pepsinógeno
  descripción, 346
  secreción, 353
Péptido(s)
  de conexión, 423, 424f
  gastrointestinales
    características, 330-331
    descripción, 330
    hormonas, 331
      características, 332t
      colecistocinina. *Ver* Colecistocinina
      descripción, 331-332
      gastrina. *Ver* Gastrina
      secretina. *Ver* Secretina
    neurocrinos, 331, 335
    paracrinos, 331, 335
  insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), 425
    acción fisiológica, 335
    características, 332t, 334
    estructura, 334f
    secreción, 334
  intestinal vasoactivo (VIP), 330t
    descripción, 51
  liberador de gastrina (GRP), 330t, 332
  natriurético
    auricular (ANP), 163, 275, 276f, 277f
      control del flujo sanguíneo, 169
    cerebral (BNP), 275
Perclorato, 402
Perfusión, capilares, 115
Perilinfa, 87, 90
Período
  refractario, 19, 21-23, 132-134, 133f
    absoluto, 20f, 21, 122
    efectivo 133, 133f
    relativo, 21-22, 133
Permeabilidad, 7
Peroxidasa tiroidea, 404
pH, 2
  arterial, 303
  cambios en
    curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, 214
    líquido cerebroespinal, 225
  ecuación de Henderson-Hasselbach para el cálculo, 301-302

- pH *(cont.)*
  - efectos del bicarbonato, 316
  - hidrógeno, 299, 300f
  - intervalo, 299
  - líquidos corporales, 299-300
  - orina, 308
    - ácida, 263
    - alcalina, 263
  - respuesta de los quimiorreceptores, 225f, 226
  - sangre, 299
- Piel, circulación, 170
- Pirógenos, 171
- Placa
  - cribiforme, 93
  - terminal motora, descripción, 26
- Placenta, 380t, 382f
- Plan motor, 105
- Plasma, 2, 239
  - anión restante, 313-314
  - características, 240t
  - mediciones del volumen, 239
- Plasticidad sináptica, 106-107
- Pletismografía corporal, 185
- Plexo
  - coroideo, 107
  - mientérico, 300f, 327
  - submucoso, 300f, 327
- PNMT. *Ver* Feniletanolamina-N-metil transferasa
- PO_2. *Ver* Presión parcial del oxígeno
- Podocitos, 252
- Policitemia, 230
- Polipéptido pancreático, 335
- Poliuria, 427
- POMC. *Ver* Proopiomelanocortina
- Pontocerebellum, 102
- Porenina, 160
- Poscarga, 39, 142
  - efecto del asa de presión-volumen ventricular, 146, 146f
- Postura
  - acumulación venosa asociada con cambios, 177-178
  - control del tronco encefálico, 101-102
  - respuestas
    - cardiovasculares a los cambios, 177-178, 178f, 178t
    - del reflejo barorreceptor a los cambios, 177-178
- Potasio
  - concentración de saliva, 343
  - conductancia, 20
  - diarrea asociada, 372
  - equilibrio, 275-283
    - externo, 276
      - efecto
        - aldosterona, 281
        - anomalías ácido-base, 281
        - aldosterona, 281
        - diuréticos, 281, 281t, 282
      - influencias dietéticas, 281
      - mecanismos renales implicados, 279-283, 279f, 280f, 281t
    - interno, 276-278, 277f, 277t
      - efecto
        - agonistas y antagonistas adrenérgicos, 278
- Potasio *(cont.)*
        - anomalías ácido-base, 278
        - ejercicio, 278
        - insulina, 278
        - lisis celular, 278
        - osmolaridad, 278
    - negativo, 279
    - positivo, 279
  - filtración, 279
  - ingesta dietética, 281
  - niveles del líquido
    - extracelular, 3, 3t
    - intracelular, 3, 3t
  - pérdida inducida por la diarrea, 373
  - potencial de difusión, 20
  - reabsorción
    - asa de Henle, 279
    - células intercaladas alfa, 279, 280, 280f
    - túbulo
      - contorneado proximal, 279
      - distal y conductas de recogida, 279
  - secreción
    - células principales, 279, 280-283, 280f, 281t
    - efectos de la aldosterona, 417
- Potenciación, 106-107
  - a largo plazo, 106-107
  - postetánica, 29
  - postextrasistólica, 140, 140f
- Potencial(es)
  - de acción
    - acomodación, 23
    - base iónica, 20-21
    - cambios
      - conductancia, 19f
      - voltaje, 19f
    - características, 19
    - cardíacos, 18
      - aurícula, 127-130, 127t, 128f
      - características, 127t
      - conducción, 131-132, 132f
      - fases, 128-130, 128f
      - inicio, 138
      - mecanismo de propagación, 132
      - nódulo sinoauricular, 125, 127t, 128f, 130-131
      - origen, 125-126
      - períodos refractarios, 132-134, 133f
      - principios, 126-127
      - secuencia, 125-126, 126f
      - sistema de Purkinje, 127-130, 127t
      - ventrículos, 127-130, 127t, 128f, 129f
    - ejemplo de retroalimentación positiva, 384
    - hiperpolarización después de los potenciales, 19
    - meseta, 128
    - músculo
      - esquelético, 37
      - liso, 40
    - no alcanzado, 19
    - períodos refractarios, 21-23, 132-134, 133f
    - propagación, 22f, 23-25
    - repolarización, 21, 129
    - respuesta todo o nada, 19
    - terminología asociada, 18-19
    - trazo ascendente, 20, 128, 384
- Potencial(es) *(cont.)*
    - umbral, 19
    - velocidad de conducción, 23-24, 131-132
  - del receptor
    - descripción, 70
    - despolarización, 72
    - hiperpolarización, 72
    - ilustración, 72f
  - diastólico máximo, 130
  - difusión, 15-16
    - Cl^-, 16f, 17
    - descripción, 8
    - K^+, 20
    - Na^+, 16f, 17
  - equilibrio, 16, 126
    - Cl^-, 17
    - descripción, 16-17
    - Na^+, 16-17
  - membrana
    - células cardíacas, 127
    - descripción, 126
    - despolarización, 127
    - efectos del gradiente electroquímico, 127
    - en reposo, 18, 127
      - células cardíacas, 127
      - intervalo, 18
      - papel de la Na^+-K^+ ATPasa, 18
      - relación de sensibilidad, 128
    - expresión, 126
  - microfónico coclear, 89
  - placa terminal (EPP), 26
    - miniatura (MEPP), 26
  - postsinápticos, 28-29
    - excitatores (EPSP), 28
    - inhibitores, 28-29
  - umbrales, 19
- Prazosina, receptores autónomos, 53t
- Precarga
  - descripción, 39, 142
  - efecto del asa de presión-volumen ventricular, 146, 146f
- Preproinsulina, 423
- Preproopiomelanocrotina, 393
- Preprooxifisina, 397-398
- Prepropresofisina, 397-398
- Presión(es)
  - aórtica, 142
  - arterial
    - descripción, 122-124
    - disminución inducida por la hemorragia, 173-174, 176f
    - efectos de condiciones patológicas, 124-125, 124f
    - media, 123, 123f
      - descripción, 123, 156
      - ecuación, 156-157
      - efecto de
        - acumulación venosa, 177-178
        - hemorragia, 173-174, 175f, 176f, 177t
      - regulación, 157
    - regulación
      - descripción, 156
      - hormona antidiurética, 163
      - péptido natriurético auricular, 163
      - quimiorreceptores, 162-163

Presión(es) *(cont.)*
      reflejo barorreceptor. *Ver* Reflejo barorreceptor
      sistema de aldosterona-renina. -angiotensina II, 159-161
    respuestas posturales, 177-178, 178f, 178t
  coloidosmótica, 164. *Ver* también presión oncótica
  de Starling, 253f, 254-255, 254t
  del pulso, 123, 123f
  del sonido
    medición, 87
    transformación de la energía eléctrica, 88
  diastólica, 122, 123f
  hidrostática
    capilar, 165, 165f, 167t
    intersticial, 165
  intrapleural
    ciclo de respiración, 200-201, 200f
    descripción, 193-194, 194f
    espiración forzada, 201-202, 201f
    inspiración, 201
  oncótica, 164, 270
    de capilares, 165, 165f, 270
    intersticial, 165
  osmótica, 12-15, 164
  parcial del
    dióxido de carbono (PCO2)
      aire
        alveolar, 206
        inspirado seco, 204
        sanguíneo arterial sistémico, 206
        traqueal húmedo, 206
        venoso mezclado, 206
      causa de cambios en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, 213
      efectos de
        hiperventilación, 322-323
        hipoventilación, 320
      respuestas al ejercicio, 227-228, 228t
      sangre venoso mezclado, respuestas al ejercicio, 228, 228t
      uso, 190, 190f
      ventilación alveolar, 190f
    oxígeno (PO_2)
      aire
        alveolar, 206
          cálculo con la ecuación del gas alveolar, 190
        de sangre arterial sistémica, 206
        inspirado seco, 204
        traqueal húmedo, 206
        venoso mezclado, 206
      efectos de las alturas altas, 229-230, 229f, 229t
      predicción mediante la presión parcial de dióxido de carbono, 190, 190f
      pulmón, 212
      regulación del flujo sanguíneo pulmonar, 217
      sangre
        arterial
          descripción, 212-213
          hipoxemia, 230-232, 230t

Presión(es) *(cont.)*
          regulación de los quimiorreceptores periféricos, 226
          respuestas al ejercicio, 227-228, 228t
        venosa mezclada, 212-213
      saturación oxígeno-hemoglobina, 212t
      tejido, 212
  sistémica media
    descripción, 152
    efectos
      adaptabilidad venosa, 153
      volumen sanguíneo, 154-155, 155f
  sistólica, 123, 123f
  transmural, 192, 199, 201-202
  transpulmonar, 192
  venosas, 125
Principio de Fick, 147-148, 249-250, 249f
Probenecid, 262
Producción de leche, 395
Progesterona
  acciones, 380t, 456-458, 457t, 461, 461f
    ciclo menstrual, 457, 458
      desarrollo
        mamario, 457-458
        tracto reproductor femenino, 457
    embarazo, 458, 461, 461f
  estructura química, 411f
  funciones en el embarazo, 461, 462f
  síntesis y secreción, 454-455, 455f
Prohormona, 382
Proinsulina, 422, 424f
Prolactina
  acciones, 380t, 397
  deficiencia, 397
  descripción, 395
  durante el embarazo, 396
  efectos de la dopamina, 396
  exceso, 397
  fisiopatología, 397
  química, 396
  secreción, 396, 396f
Proopiomelanocortina (POMC), 392-393, 393f
Propiedades del cable, 23
Propiltiouracilo (PTU), 403f, 404, 408, 409t
Propranolol, receptores autónomos, 53t
Prostaciclina, 218
Prostaglandinas, 349f
  acciones vasodilatadoras, 248
  control del flujo sanguíneo, 169
  descripción, 171
  durante el parto, 461
  efectos en el esperma, 448
Proteína(s)
  citoesqueléticas, 35
  digestión y absorción
    características, 360t
    estómago, 363-364, 363f, 364-365
    hígado, 374
    intestino delgado, 363-365, 363f
    mecanismos, 363-365, 363f, 364f, 365f
    trastornos, 365
  efectos de la hormona de crecimiento, 395
  G, 386, 432
    heterotriméricas, 57-58
  integral, 5, 5f
  niveles del líquido intracelular, 305-306

Proteína(s) *(cont.)*
  periféricas, 5, 5f
  plasma, 4, 239, 305, 430
  producción de ácido secundaria al catabolismo, 300
  R, 369
  unidas al trifosfato de guanosina, 57-58, 386
  Ver también Proteínas G
Proteincinasa
  A, 291, 387
  C, 388
Proteinuria, 252
Protuberancia, 67
  centros cardiovasculares del tronco encefálico, 157
Prueba
  calórica, 92
  de Bárány, 92
  de captación de resina T3, 404-405
  de embarazo, 460
  de supresión de dexametasona, 415, 421
PTU. *Ver* Propiltiouracilo
Pubertad, 445-448
  aumentos de la secreción de la hormona de crecimiento, 393-394
  características, 447-448, 447f
  hombres, 447, 447f
  mujeres, 447f, 448
  secreción
    GnRH, 445-447, 446f
    pulsátil de GnRH, FSH y LU, 447
Pulmón
  adaptabilidad
    enfermedades, 195-197
    gráfica, 195f, 196f
    medición, 192-193, 193f
  capacidades, 185, 187
    difusión, 204
  ecuación de gas alveolar, 190-191, 190f
  elastancia, 192
  espacio muerto, 187-189
  espiración forzada
    descripción, 201-202
    volúmenes, 191f
  frecuencia ventilatoria, 189
  mecanismos de transporte gaseoso, 204-206, 205f
  pared torácica, 194-195, 195f
  recuperación elástica, 201
  relación presión-volumen, 192
  ventilación alveolar, 189
    ecuación, 189-190
  ventilación/perfusión, 221f
  Ver también Espiración; Inspiración; Respiración
  volúmenes, 114f, 185-187
Punción lumbar, 107
Punta de crecimiento, 393-394
Punto ciego, 79
Pupila, 54-55

Q

Quiasma óptico
  descripción, 69
  lesiones, 86, 86f
Quilomicrones, 367

Quimiorreceptores
  centrales, 225-226, 225f
  control de la respiración, 225-226
  descripción, 71, 71t
  oxígeno, 219
  periféricos
    control de la respiración, 226
    descripción, 162
  regulación de la presión arterial, 162
Quimo, 339, 341

R

Raquitismo, 370, 439
Razón
  [TF/P]x, 264
  ventilación/perfusión
    defectos, 221-223, 222f, 223f, 231
    diferencias regionales, 220-221, 222f
    distribución, 220-221, 221f
    normal, 220
    pulmón, 221f
Reabsorción
  agua
    libre, 296
    nefrona única, 264-265
  calcio, 284-285, 284f
  descripción, 257
  fosfato, 283-284, 283f
  glucosa
    curva de valoración, 258-260, 260f
    descripción, 258-260
    mecanismo celular, 258, 260f
  isosmótica, 267, 269-270, 270f
  magnesio, 285-286, 285f
  medición, 257-258, 257f
  pasiva, urea, 260-262, 261f
  potasio
    asa de Henle, 279
    células intercaladas alfa, 279, 280, 280f
    conductos de recogida y túbulo distal, 279
    túbulo contorneado proximal, 279
  sodio
    descripción, 265
    células principales, 274-275, 274f
    conductos de recogida, 266, 274-275, 274f
    diagrama esquemático, 258, 259f
    efecto de
      aldosterona, 160, 274
      diuréticos
        ahorradores de potasio, 274-275, 274f
        del asa, 266, 272-273, 272f, 288-289, 292
      equilibrio glomerulotubular, 270-271
    manipulación renal, 265-266, 266f
    túbulo contorneado
      distal, 266, 273-275, 273f, 274f
      proximal, 266-272, 267t, 268f, 269f
  urea, 260-262, 261f
Reacción
  acrosómica, 449
  de Cushing, 163
Receptor(es)
  α1-adrenérgicos, 57t, 58-59, 58f, 60-61, 115
  α2-adrenérgicos, 57t, 59-60, 61
  β2-adrenérgicos, 57t, 60, 61, 115
  cálidos, 76, 77f

Receptor(es) *(cont.)*
  de dihidropiridina, 35, 35f, 37
  de elasticidad, 98-99
  de insulina, 425, 426f
  de Merkel, 75t, 76, 76f
  de N-metil-D-aspartato (NMDA), 107
  de resistencia pulmonar, 226
  de rianodina, 35-37, 138
  fásicos, 74, 74f
  fríos, 76, 77f
  GABA
    A, 32
    B, 32
  gusto, 95
  ionotrópicos, 32
  irritantes, 226
  J. *Ver* Receptores yuxtacapilares
  metabotrópicos, 32
  muscarínicos
    activación, 63c
    agonistas y antagonistas, 53t
    características, 57t
    efecto de
      acetilcolina, 134, 345
      fármacos, 53t
    localizaciones, 61
    mecanismo de acción, 62
  nicotínicos
    acetilcolina como activador, 61, 62f
    agonistas y antagonistas, 53t
    características, 57t
    descripción, 15, 26
    efecto de los fármacos, 53t, 61
    localización, 61
    mecanismo de acción, 61, 62f
  NMDA. *Ver* Receptor de N-metil-D-aspartato
  sensibles al calcio, 432, 437
  sensoriales
    activación, 70, 71-72
    adaptación, 74-75
    bastoncillos, 71t, 79-80, 80t
    canales iónicos, 72
    conos, 71t, 79-80, 80t
    fásicos, 74, 74f
    fotorreceptores. *Ver* Fotorreceptores
    mecanorreceptores, 71, 71t, 75-76, 76f
    nociceptores, 71, 71t, 77
    potenciales, 70, 72f
    termorreceptores, 71, 71t
    tipos, 71, 71t
    tónico, 74, 74f, 75
    transducción, 70
    visión. *Ver* Fotorrecepción
  sistema olfatorio, 92-93
  tónicos, 74, 74f, 75
  unidos a proteínas G, 57-58
  V_1, 163, 400
  V_2, 163, 291, 400
  yuxtacapilares (J), 226
Red capilar glomerular, 235
Reductasa 5α, 449-451, 450f
  deficiencia, 452c
Reflejo(s)
  barorreceptor, 157-159
    barorreceptores, 157
    cambios de postura, 177-178
    centros cardiovasculares del tronco encefálico, 157-158

Reflejo(s) *(cont.)*
    diagrama esquemática, 158f
    función integrada, 158f, 159
    prueba, 159
    respuesta hemorrágica, 159, 160f, 174-175
  de Bainbridge, 163
  de elasticidad, 99-100, 99f, 99t
  de cierre de navaja, 100
  de extensión cruzada, 101
  de Hering-Breuer, 226
  de la médula espinal
    características, 99t
    descripción, 99
    reflejo de estiramiento, 99-100, 99f, 99t
    reflejo de la retirada flexora, 99t, 100-101, 101f
    reflejo del tendón de Golgi, 99t, 100, 100f
  de retirada flexora, 99t, 100-101, 101f
  estiramiento, 99-100, 99f, 99t
  gastrocólico, 342
  lumínico pupilar, 55
  mandíbula-rodilla, 100
  miotático. *Ver* Reflejo de extensión
  rectoesfintérico, 342
  retirada flexora, 99t, 100-101, 101f
  tendinoso de Golgi, 99t, 100, 100f
  vasovagales, 328
  vestibulooculares, 92
Regla de dermatomas, 78
Regurgitación aórtica, 124
Relación
  de Gibbs-Donnan, 4
  de sensibilidad, 128
  Frank-Starling, 142, 143-145, 144f, 151
  presión-volumen
    pared torácica, 194-195
    pulmón, 192
    sistema del pulmón y de la pared torácica, 194-195, 195f
Relajación
  receptiva, 339
  ventricular isovolumétrica, 145, 149f, 150t, 151
Remodelado óseo, 431
Renina, 160, 380t, 415
Repolarización, 21, 129
Reproducción, diferenciación sexual, 444f
Resección ileal, 369
Resistencia
  al flujo sanguíneo
    ecuación de Poiseuille, 117-118
    paralelo, 118f, 119
    periférica total, 116-117
    series, 118, 118f
  de la membrana, 23
  de las series, 118, 118f
  paralela, 118f, 119
  periférica total (TPR)
    curva de función vascular, 153, 155-156, 156f
    descripción, 116-117
      efectos del ejercicio, 173
    respuestas posturales, 178t
  sináptica, 106-107

Resistencia *(cont.)*
  vascular
    pulmonar
      agentes que la alteran, 218
      descripción, 125
    sistémica, 125. *Ver también* Resistencia periférica total
Respiración
  adaptabilidad, 192
    efectos de
      surfactante, 197-198
      tensión superficial de los alvéolos, 197
    elastancia, 192
    pared torácica, 193-194, 194f, 196f
    principios, 192
    pulmón. *Ver* Pulmón, adaptabilidad
  control, 223-226
    corteza cerebral, 225
    descripción, 223-224
    quimiorreceptores, 225-226
    receptores
      de elasticidad del pulmón, 226
      irritantes, 226
      J, 226
    tronco encefálico, 224-225, 224f
  músculos
    espiración, 192
    inspiración, 192
  Ver también Espiración; Inspiración
Respuesta
  de lucha o huida, 47, 51
  inflamatoria, 77
Retículo
  endoplásmico, 10
  sarcoplásmico, 10, 35-37, 35f, 139
Retina
  campos receptivos visuales, 83-85
  capas, 80-82, 81f
  vías ópticas, 85-86, 85f
Retinotópico, 68
Retorno venoso
  ciclo cardíaco, 151-156
  curva, 152-153, 152f
  descripción, 112
  gasto cardíaco, interacción, 153-156, 172
Retraso sináptico, 26
Retroalimentación
  de asa
    corta, 383-384, 384f
    larga, 383-384, 384f
    ultracorta, 383-384, 384f
  tubuloglomerular, 248, 249f
Retropulsión, 340
Rigidez descerebrada, 101-102
Rigor, 36f
Riñón, asa de Henle
  abreviaturas asociadas, 245t
  anatomía, 235-236, 236f
  capilares glomerulares, 236, 251-252, 251f
    capas, 251-252, 251f
    carga negativa, 252
    fuerzas de Starling, 252-255, 253f, 254t
  efecto paratiroideo, 434
  efectos de
    1,25-dihidroxicolecalciferol, 439
    angiotensina II, 160
  eliminación, 245
    cálculo, 245
    razón, 246-47, 246t
Riñón, asa de Henle *(cont.)*
  flujo
    plasmático
      ecuación, 246t
      efectivo, 246t, 250
      eliminación y medición del ácido *para*-aminohipúrico, 249-251
      medición, 249-251, 249f
      principio de Fick, 249-250, 249f
    sanguíneo
      autorregulación, 169, 248, 248f
      ecuación, 246t
      medición, 250-251
      regulación, 247-248
      vasoconstrictores, 247t
      vasodilatadores, 247t
      velocidad, 247
  manipulación de
    potasio, 279-283, 279f
    sodio, 265-266, 266f
  nefrona, 235-236, 237f, 238f
  producción de
    hormonas, 235, 380t, 382f
    prostaglandinas, 248
  reabsorción de
    calcio, 284-285, 284f
    fosfato, 283-284, 283f
    magnesio, 285-286, 285f
    Ver Reabsorción
  regulación del calcio, 431
  suministro sanguíneo, 235-236
  túbulo contorneado
    distal. *Ver* Túbulo contorneado distal
    proximal. *Ver* Túbulo contorneado proximal
  vasculatura, 236
  velocidad de excreción, 246t, 258
  Ver también Asa de Henle
Ritmo
  alfa, 105, 106f
  beta, 105, 106f
  sinusal, 126
    normal, 126
Rodopsina, 82-83, 83f
Roncha, 170
RV. *Ver* Volumen residual

S

Sacos alveolares, 184
Sáculo, 90, 90f, 92
Sales biliares
  captación hepática, 359
  composición, 357
  deficiencia, 369
  efectos de crecimiento excesivo bacteriano, 369
  emulsificación de lípidos, 357, 366
  recirculación, 357f, 359
Salicilato, 263
Saliva
  composición, efectos de la velocidad de flujo, 344-345, 345f
  formación, 343-344
  funciones, 342
  secreción, 342-346
    regulación, 345-346
  velocidad de flujo, 344-345, 345f
Sangre
  contenido de oxígeno
    cantidad, 210
    suministro tisular, 211
  dióxido de carbono, transporte, 215-217
  osmolaridad, secreción antidiurética, 399
  pH, 299, 303
  transporte de oxígeno
    contenido en oxígeno, 210-211
    descripción, 209
    oxígeno
      disuelto, 209-210
      unido a hemoglobina, 210
Sarcómeros, 34, 138
Saturación, 5
Secreción
  ácido
    clorhídrico
      descripción, 347
      efectos de
        acetilcolina, 348
        alcohol, 350
        cafeína, 350
        gastrina, 348
        histamina, 348
      estimulación, 349-351, 349f
      fases, 349-351
      implicación de mecanismos celulares, 347-348, 348f
      inhibición, 349f, 351
      úlceras, 351-353
    para-aminohipúrico, 262-263, 262f
      diagrama esquemático, 258, 259f
  descripción, 257, 257f
  medición, 257-258, 257f
  potasio, células principales, 279, 280-283, 280f, 281t
Secretina, 334
  características, 332t, 334
  estructura, 334f
  función, 334
  regulación de las secreciones pancreáticas, 366
Sed, 286
  efecto de la angiotensina II, 161
Segmento diluido cortical, 274
Sensación
  amarga, 95-96, 95f, 96f
  de acidez, 95-96, 95f, 96f
  del umami, 95-96, 95f, 96f
  dulce, 95-96, 95f, 96f
  salada, 95-96, 95f, 96f
Sensibilización de Ca^{2+}, 42
SER. *Ver* Elementos sensibles a los esteroides
SERCA. *Ver* ATPasa Ca^{2+} del retículo endoplasmático y sarcoplasmático
Serotonina, 31f, 32, 169
Seudohipoparatiroidismo, 284, 435t, 436
Sexo
  fenotípico, 444-445, 444f
  genético, 443, 444f
  gonadal, 443-444, 444f
SGLT1. *Ver* Cotransporte Na^{+}-glucosa
Shock hipovolémico, 175c
SIADH. *Ver* Síndrome de hormona antidiurética inadecuada

- Signo de
  - Chvostek, 430
  - Trousseau, 430
- Simporte. *Ver* Cotransporte
- Sinapsis, 25
  - dendodendríticas, 94
  - eléctrica, 25
  - entrada, 28-29
  - fatiga, 29
  - integración, 28
  - muchas a una, 27
  - química
    - descripción, 25-26
    - unión neuromuscular, 26-28
  - relevos, 68
  - una a una, 27
- Sincitiotrofoblasto, 460
- Síndrome
  - adrenogenital. *Ver* Hiperplasia suprarrenal congénita
  - de Conn, 282c, 419t, 421-422
  - de Cushing, 419t, 421
  - de distrés respiratorio neonatal, 198
  - de hormona antidiurética inadecuada (SIADH)
    - características, 241t, 244, 400
    - estudio de caso, 401c
    - producción de orina hiperosmótica, 293, 293t
  - de insensibilidad de andrógenos, 445c
  - de Zollinger-Ellison, 333, 352, 368, 368c
- Sistema(s)
  - aldosterona-angiotensina II-renina, 157
    - diagrama esquemático, 161f
    - regulación de
      - presión arterial, 159-161, 275
      - secreción de aldosterona, 415
    - respuestas en la hemorragia, 175-176, 247
  - anterolateral, 77-78
  - auditivo
    - descripción, 86-87
    - oído, 87
    - transducción, 88-89
    - vías, 89
  - biliar
    - introducción, 357, 357f
    - vesícula biliar, 359
  - cardiovascular
    - cambios posturales, 177-178, 178f, 178t
    - circuitería, 112f, 113
    - corazón. *Ver* Corazón
    - descripción, 111
    - diagrama esquemático, 112f
    - electrofisiología
      - descripción, 125
      - electrocardiograma, 136-138, 137f
      - excitabilidad, 132-134
      - potenciales de acción. *Ver* Potenciales de acción
    - funciones homeostáticas, 111
    - gasto cardíaco. *Ver* Gasto cardíaco
    - presiones
      - perfil, 121-125, 122f
      - tipos, 121-125, 121t
    - respuestas
      - ejercicio, 172-173
      - hemorragia, 176f
    - vasos sanguíneos

- Sistema(s) *(cont.)*
      - área, 114f, 115-116, 116f
      - arterias. *Ver* Arterias
      - arteriolas. *Ver* Arteriolas
      - capacitación, 120, 121f
      - capilares. *Ver* capilares
      - características, 113-115
      - cumplimiento, 120-121
      - estrechamiento, 120
      - funciones, 112
      - lecho vascular, 114f
      - rotura, 120
      - tipos, 113-115
      - velocidad del flujo sanguíneo, 115-116, 120
      - venas. *Ver V*enas
  - de His-Purkinje, 125
  - de la columna dorsal, 77
  - de Purkinje
    - descripción, 125
    - potenciales de acción, 127-130, 127t
  - endocrino
    - abreviaturas asociadas, 380t
    - descripción, 379
    - glándulas, 379
    - hormonas. *Ver hormonas específicas*
    - retroalimentación
      - negativa, 383-384, 384f, 415, 450, 455-456, 456f
      - positiva, 384-385, 384f, 455-456, 456f
  - motores
    - decusaciones, 69
    - descripción, 65-66
    - fibras
      - musculares, 97
      - nerviosas, 69, 69t
    - función, 96, 97
    - husos musculares
      - estructura, 98f
      - función, 98
      - inervación, 97-98
      - intrafusal, 97
    - motoneuronas, 97
    - organización, 97
      - topográfica, 68
    - reflejos de la médula espinal
      - características, 99t
      - descripción, 99
      - reflejo de
        - estiramiento, 99-100, 99f, 99t
        - retirada flexora, 99t, 100-101, 101f
        - tendón de Golgi, 99t, 100, 100f
    - transmisiones sinápticas, 68
    - unidades motoras, 97
  - nervioso
    - autónomo
      - hipotálamo, 45
        - causante de cambios en el diámetro de las vías aéreas, 184, 198-199
        - división
          - parasimpática
            - asociada con estimulación, 136
            - causa de constricción bronquial, 199
            - características, 47t
            - control, 328

- Sistema(s) *(cont.)*
              - de las funciones del tracto gastrointestinal, 55
            - descripción, 46
            - efectos de
              - centro vasomotor, 177-178
              - contractilidad, 139
            - inervación, 52f
              - de la vejiga, 53-54, 55, 55f
              - de las glándulas salivares, 345, 346f
            - nódulos senoauricular, 53
            - órganos inervados, 54t
            - pupila, 54-55
            - receptores, 54t, 55-56
            - reciprocidad con la división simpática, 53-55
          - simpática
            - aumentos de la velocidad de conducción asociados con la estimulación, 135-136
            - características, 47t
            - causante de vasoconstricción, 247
            - centro vasomotor, 177-178
            - control, 328-330
              - de las funciones del tracto gastrointestinal, 55
            - descripción, 46
            - efectos
              - contractilidad, 139, 199
              - hormonas tiroideas, 408
              - músculo liso bronquial, 198-199
            - ganglios, 49
            - generación de calor, 171
            - inervación, 48f
              - glándulas salivares, 345, 346f
              - órganos, 54t
              - vejiga, 53-54, 55, 55f
            - médula adrenal, 49, 50
            - neuronas
              - posganglionares, 45, 49
              - preganglionares, 45, 49
            - neurotransmisores, 49
            - nódulo senoauricular, 53
            - pupila, 54-55
            - receptores, 54t, 55-56, 58-61
            - reciprocidad con la división simpática, 53-55
        - efectos de la velocidad
          - cardíaca, 134-135, 134t, 135f
          - de conducción, 116f, 135-136
        - organización, 45-46, 46f, 47t
        - receptores
          - acoplamiento a proteínas G, 57-58
          - adrenorreceptores. *Ver* Adrenorreceptores
          - colinorreceptores. *Ver* Colinorreceptores
          - descripción, 56-62
        - tronco encefálico, 56, 56f
        - uniones de neuroefectores, 46-47
        - *Ver también* Hipotálamo
    - central (SNC)
      - cerebelo
        - anatomía, 67

Sistema(s) *(cont.)*
        funciones, 102
        interneuronas, 102f, 103
        trastornos, 103
      cerebro, 65, 66, 66f
      descripción, 65
      diagrama esquemático, 67f
      efecto de
        cortisol, 417
        hormonas tiroideas, 408
      hemisferios cerebrales, 68
      hipotálamo. *Ver* Hipotálamo
      médula espinal, 65, 66, 66f
      tálamo
        anatomía, 67-68
        células geniculadas laterales, 85
      tronco encefálico
        anatomía, 66-67
        centros
          autónomos, 56, 56f
          cardiovasculares, 157-158
        control de
          movimiento y postura, 101-102
          respiración, 224-225, 224f
      vías
        auditivas, 89
        gusto, 96
        olfatorias, 93f, 94
        ópticas, 85-86, 85f
        vestibulares, 92
    división
      motora
        decusaciones, 69
        descripción, 65-66
        fibras nerviosas, 69, 69t
      sensorial
        decusaciones, 69
        descripción, 65-66
        fibras nerviosas, 69, 69t
        neuronas. *Ver* Neuronas sensoriales
        organización topográfica, 68
        receptores. *Ver* Receptores sensoriales
        transmisiones sinápticas, 68
        vías, 69-71, 70f
    entérico, inervación del tracto gastrointestinal, 328
    funciones superiores, 105-107
    parasimpático
      características, 47t
      causa de la constricción bronquial, 199
      control de las funciones del tracto gastrointestinal, 55, 328, 329f
      descripción, 46
      disminuciones de la velocidad de conducción asociadas con la estimulación, 136
      efectos de la contractilidad, 139
      ganglios, 51
      inervación de, 52f
        glándulas salivares, 345, 346f
        órganos, 54t
        vesical, 53-54, 55, 55f
      neuronas
        posganglionares, 51
        preganglionares, 51

Sistema(s) *(cont.)*
      neurotransmisores, 51, 53t
      nódulo senoauricular, 53
      pupila, 54-55
      receptores, 54t, 55-56
      reciprocidad con la división simpática, 53-55
    simpático
      aumentos de la velocidad de conducción asociados con la estimulación, 135-136
      características, 47t
      causa de vasoconstricción, 247
      control de las funciones del tracto gastrointestinal, 55, 328-330, 329f
      descripción, 46, 47
      efectos
        contractilidad, 139
        cronotrópicos
          negativos, 134
          positivos, 134
        hormonas tiroideas, 408
        músculo liso bronquial, 198-199
      ganglios, 49
      inervación, 48f
        glándulas salivares, 345, 346f
        órganos, 54t
        vesical, 53-54, 55, 55f
      médula suprarrenal, 49, 50
      neuronas
        posganglionares, 45, 49
        preganglionares, 45, 49
      neurotransmisores, 49
      nódulo senoauricular, 53
      organización, 47-49, 48f
      pupila, 54-55
      receptores, 54t, 55-56, 58-61
      reciprocidad con la división simpática, 53-55
      regulación de la temperatura, 171
  olfatorio
    codificación de estímulos, 93-94
    descripción, 92
    epitelio, 92-93
    receptores, 92-93
    transducción, 93
    vías, 93f, 94
  reproductor
    femenino
      acciones de estrógeno y progesterona, 457
      ciclo mensual
        acciones de estrógeno y progesterona, 457-458
        eventos, 458-459, 459f
        fases, 455-456, 456f
        secreción
          FSH, 455-456, 456f
          LH, 455-456, 456f
      descripción, 451-463
      embarazo
        acciones de estrógeno y progesterona, 458, 461, 461f
        hormonas producidas, 460-461, 461f, 462f

Sistema(s) *(cont.)*
        lactancia, 461-462
        niveles de globulina unida a tiroxina, 404
        parto, 461
        precoz, eventos, 460, 460t
        producción de gonadotropina coriónica humana, 460
        secreción de prolactina, 396
        trimestres, 460-461
      estrógenos
        acciones, 456-458, 457t
        descripción, 445
        funciones en el embarazo, 461
        síntesis y secreción, 454-455, 455f
      menopausia, 463
      ovarios
        anatomía, 451-453
        oogénesis, 453, 453f
        producción de hormonas, 380t, 382f, 385, 454-455, 455f
        regulación, 455-456, 456f
      progesterona
        acciones, 380t, 456-458, 457t, 461, 461f
          termogénicas, 458
        funciones en el embarazo, 461, 462f
        síntesis y secreción, 454-455, 455f
      retroalimentación negativa y positiva, 455-456, 456f
    masculino
      acciones de los andrógenos, 450-451, 452t
      almacenamiento de esperma, 445
      espermatogénesis, 448, 449f
      testículos
        estructura, 448
        producción de hormonas, 380t, 382f
        regulación, 450, 451f
        túbulos seminíferos, 448
      testosterona
        acciones, 380t, 444
        producción, 410
      síntesis y secreción, 449, 450f
    Ver Sistema reproductor femenino; Sistema reproductor masculino
  respiratorio
    adaptabilidad. *Ver* Adaptabilidad
    adaptaciones a las alturas altas, 229-230, 229f, 229t
    dióxido de carbono. *Ver* Dióxido de carbono
    flujo sanguíneo pulmonar, 185, 217-220
    intercambio gaseoso. *Ver* Intercambio gaseoso
    oxígeno. *Ver* Oxígeno
    pulmón. *Ver* Pulmón
    respuestas al ejercicio, 227-229, 228f, 228t
    vías aéreas
      descripción, 183
      diámetro, 184, 198-199
      dilatación, 183
      efectos del sistema nervioso autónomo, 184
      músculo liso, 183, 198-199
      resistencia, 198-199
      tráquea, 183

Sistema(s) *(cont.)*
      zona de conducción, 183-184, 184f
    zona
      de conducción, 183
      respiratoria, 112f, 184
  sensoriales
    decusaciones, 69
    descripción, 65-66
    fibras nerviosas, 69, 69t
    neuronas. *Ver* Neuronas sensoriales
    organización topográfica, 68
    receptores. *Ver* Receptores sensoriales
    relevos sensoriales, 68
    vías, 69-71, 70f
    Ver también sentidos específicos
  somático, 45
  somatosensorial
    descripción, 75
    receptores, 75-77, 75t, 76f
    sistema
      anterolateral, 77-78
      columna dorsal, 77
    vías, 77-78, 78f
  vestibular
    canales semicirculares, 90
    células peludas, 90, 91f
    objetivo, 90
    órgano vestibular, 90
    transducción, 90-92
    vías, 92
Sístole auricular, 148, 149f, 150t
SNC. *Ver* Sistema nervioso central cóclea, 87, 88, 88f
Sodio
  absorción
    colon, 372
    yeyuno, 370-372
  concentración
    saliva, 343
    secreciones pancreáticas, 353
  contenido frente concentración, 265
  efectos diuréticos, 281, 282
  equilibrio, 265-275, 266f
    negativo, 265
    positivo, 265
    regulación, 275, 276f, 277f
  excreción, descripción, 265
  ingesta intracelular, 275, 276f
  ingestión disminuida, 275, 277f
  manipulación renal, 265-266, 266f
  niveles del líquido
    extracelular, 3, 3t, 241
    intracelular, 3, 3t, 141
  potencial
    difusión, 16-17, 16f
    equilibrio, 16-17
  reabsorción
    asa de Henle, 266, 272-273, 272f, 288-289, 292
    células principales, 274-275, 274f
    conductos de recogida, 266, 274-275, 274f
    descripción, 265
    diagrama esquemático, 258, 259f
    ecuación, 246t
    efecto
      aldosterona, 160, 274, 417
      diurético
Sodio *(cont.)*
        ahorrador de potasio, 274-275, 274f
        asa, 272f, 273
      equilibrio glomerulotubular, 270-271
    manipulación renal, 265-266, 266f
    túbulo contorneado
      distal, 266, 273-275, 273f, 274f
      proximal, 266-272, 267t, 268f, 269f
Soluto
  concentraciones
    creación de la presión osmótica, 13
    medición, 2
  difusión, 6
  reabsorción
    del asa de Henle, 272-273, 272f
    túbulo contorneado proximal, 269-270, 270f
Somatomedinas, 395
Somatostatina, 349f, 380f, 394, 422, 425, 430
  descripción, 335
Somatotropos, 392
Sonido(s)
  cardíacos
    cuarto, 148, 149f, 150t
    primero, 148150, 149f, 150t
    segundo, 149f, 150t, 151
    tercero, 149f, 150t, 151
  codificación, 89
  producción, 86-87
Soplos, 120
Splay, (desviación) curva de valoración de la glucosa, 260, 260f
Sucrasa, 361
Sueño, 105-106, 106f
  con movimiento ocular rápido (REM), 105-106
  de ondas lentas, 105-106
  REM. *Ver* Sueño con movimiento ocular rápido (REM)
Suma
  espacial, 29
  temporal, 29
Superficie
  de la mucosa, pared gastrointestinal, 327
  serosa, pared gastrointestinal, 300f, 327
Supresión por estimulación, 131
Surfactante, 184, 197-198
  pulmonar, 184, 197-198
Sustancia P, 330t

T

T3. *Ver* Triyodotironina
T4. *Ver* Tiroxina
Tálamo
  anatomía, 67-68
  células geniculadas laterales, 85
  núcleos geniculados mediales, 89
Tasa
  de excreción, 246t, 258
  metabólica basal (BMR), 406
TBG. *Ver* Globulina unida a tiroxina
TEA. *Ver* Tetraetilamonio
Temblores de intención, 103
Temperatura corporal
  causante de cambios en la curva de disociación hemoglobina-oxígeno, 213
  fiebre, 171
  mecanismos de
    disipación de calor, 171
    generación de calor, 170-171
  regulación, 170-172
    cutánea, 170
Tensión
  activa, 38f, 39
  de la pared, 168
  pasiva, 38f, 39
  longitud, relación, 38f, 39
  medición, 39
Terapia de sustitución
  de estrógenos, 445c, 463
  hormonal, 446c
Terminaciones del pie, 252
Termorreceptores, 76, 77f
  descripción, 71, 71t
Testículos
  estructura, 448
  producción de hormonas, 380t, 382f
  regulación, 450, 451f
  túbulos seminíferos, 448
Testosterona
  acciones, 380t, 444, 451, 452t
  producción, 410
  regulación de testículos, 450
  síntesis y secreción, 449, 450f
Tétanos, 38-39
Tetrapéptido, extremo C, 332-333, 333f
Tetrodotoxina, 20
[TF/P]inulina, 264-265
[TF/P]x/[TF/P]inulina, 265
Tiocianato, 402, 403f
Tiroglobulina, 402, 403f
Tirosina, 31
Tirosincinasa, 425
Tirotropos, 392
Tiroxina
  acciones, 380t
  estructura química, 402f
  hidrólisis, 403f, 404
  secreción, 403f
Titin, 35
TLC. *Ver* Capacidad pulmonar total
Tm. *Ver* Transporte máximo
Tonotópico, 68
Toracolumbar, 49
Toxina botulina, 27t, 28
TPR. *Ver* Resistencia periférica total (TPR)
Trabajo
  cardíaco, 146
    consumo de oxígeno miocárdico, 147
  del látido, 146
Tracto
  extrapiramidales, 101
  gastrointestinal
    capas, 327, 328f
    control del sistema nervioso autónomo, 55
    estómago
      anatomía, 339, 339f
      inervación, 339, 339f
      mezcla de alimentos y digestión, 340

- Tracto *(cont.)*
      - relajación receptiva, 339
      - vaciado, 340, 366
    - estructura, 300f, 327
    - hormonas. *Ver* Péptidos gastrointestinales
    - inervación
      - descripción, 328
      - intrínseca, 329f, 330
      - parasimpática, 328, 329f
      - simpática, 328-330, 329f
    - motilidad, 335-342
      - contracciones, 335
      - deglución, 337-338
      - esofágica, 338-339
      - estómago, 339
      - gástrica, 339-340
      - intestino
        - delgado, 340-342
        - grueso, 342
      - masticación, 337
      - músculos implicados, 335
      - ondas lentas, 336-337, 336f
    - péptidos. *Ver* Péptidos gastrointestinales
    - secreciones
      - ácido hidroclorhídrico. *Ver* Secreción de ácido hidroclorhídrico
      - bilis, 356-359
      - descripción, 342-359
      - gástrica, 346-353
      - hidrógeno, 349-351, 350f
      - pancreáticas. *Ver* Páncreas
      - resumen, 343t
      - saliva. *Ver* Saliva
  - geniculocalcarino, 85
    - lesiones, 86, 86f
  - olfatorio
    - lateral, 94
    - medial, 94
  - óptico, lesiones, 86, 86f
  - piramidales, 101
  - reticuloespinal
    - de la protuberancia, 101
    - medular, 101
  - rubroespinal, 101
  - tectoespinal, 101
  - vestibuloespinal lateral, 101
- Transducción
  - auditiva, 88-89
    - cóclea y órgano de Corti, 88, 88f
    - etapas, 88-89
  - gusto, 95-96, 96f
  - olfatoria, 93
  - receptores sensoriales, 70
  - vestibular, 90-92
- Transducina, 83
- Transferrina, 370
- Transmisión neuromuscular
  - efecto de los agentes, 27t, 28
  - pasos implicados, 25f, 26-28
- Transporte
  - activo
    - primario, 9-10
      - Ca^{2+} ATPasa, 10, 37, 41, 139, 149
      - características, 5,-6 6t
      - H^+-K^+ ATPasa, 10, 308, 347
      - Na^+-K^+ ATPasa, 9-10, 9f
- Transporte *(cont.)*
    - secundario, 5-6, 10, 258
      - contratransporte, 10, 11f, 12
      - cotransporte, 10-11, 10f, 235-236
      - mecanismo, 10
      - uso de la adenosina trifosfato, 10
  - axonal, 33
  - cuesta arriba, 5, 9. *Ver también* Transporte activo
  - de Downhill, 5
  - de oxígeno
    - alturas, 209, 229-230
    - intercambio gaseoso limitado por
      - difusión, 208f, 209
      - perfusión, 208, 208f
    - sangre
      - contenido de oxígeno, 210
      - descripción, 209
      - mecanismos de carga y descarga, 211f, 212-213
      - oxígeno
        - disuelto, 209-210
        - unido a hemoglobina, 210
  - máximo (Tm), 5, 258-260, 260f
    - ácido paraaminohipúrico, 262, 262f
  - mediado por un portador
    - características, 5, 6
    - cinética, 6f
    - descripción, 5-6
- Tráquea, 183
- Trastornos ácido-base
  - acidosis
    - metabólica. *Ver* Acidosis metabólica
    - respiratoria. *Ver* Acidosis respiratoria
  - alcalosis
    - metabólica. *Ver* Alcalosis metabólica
    - respiratoria. *Ver* Alcalosis respiratoria
  - alteraciones de potasio asociadas, 278, 281
  - anión restante, 313-314, 313f
  - descripción, 312
  - mapa ácido-base, 303, 304f, 314, 315f
  - niveles de calcio afectados, 431, 431f
  - respuestas compensadoras, 312-313
  - simple, 312
- Trehalasa, 361
- TRH. *Ver* Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
- Triamtereno, 274-275, 283. *Ver también* Diuréticos ahorradores de K^+
- Trifosfato de
  - adenosina (ATP), 8, 9-10, 33, 49-50, 424
  - guanosina, 386
- Tripsina, 364, 364f
- Triyodotironina
  - acciones, 380t
  - estructura química, 402f
  - hidrólisis, 403f, 404
- Trofoblasto, 460
- Trombos, 120
- Tromboxano A2, 218
- Trompas de Falopio, 457
- Tronco encefálico
  - anatomía, 66-67
  - centros
    - autónomos, 56, 56f
    - cardiovasculares, 157-158
  - control
    - postura y del movimiento, 101-102
- Tronco encefálico *(cont.)*
    - respiración, 224-225, 224f
  - quimiorreceptores, 225-226
- Tropomiosina, 34, 37, 138
- Troponina
  - C
    - características, 33f, 34, 138, 139
    - unida al calcio, 37, 138, 139
  - I, características, 33f, 34
  - T, características, 33f, 34
- Tubocurarina D, 28
- Túbulo contorneado
  - anatomía, 235-236
  - distal
    - precoz
      - características, 267t
      - cotransporte Na + -Cl-, 273-274, 273f
      - funciones de dilución, 274
      - impermeabilidad al agua, 274
      - producción de orina hipoosmótica, 294
      - reabsorción de sodio, 273-274, 273f
    - reabsorción
      - calcio, 285
      - potasio, 279
      - sodio, 266
    - tardío
      - características, 267t
      - producción de orina
        - hiperosmótica, 292
        - hipoosmótica, 294
      - reabsorción de sodio, 274-275, 274f
  - proximal
    - anatomía, 235-236
    - cambios del volumen del líquido extracelular, 271-272, 271f
    - equilibrio glomerulotubular
      - descripción, 267
      - efecto de los cambios en el volumen extracelular, 271-272, 271f
    - mecanismo de contratransporte, 268
    - precoz, 267-269, 267t, 268f
      - reabsorción de sodio, 267-269, 267t, 268f
    - reabsorción
      - bicarbonato, 266-272, 306-307, 306f
      - calcio, 284
      - isosmótica, 269-270, 270f
      - magnesio, 285-286
      - potasio, 279
      - sodio, 266-272, 267t, 268f, 269f
    - tardío, 267t, 269, 269f
  - seminíferos, 448
  - transversos
    - despolarización, 37
    - músculo
      - cardíaco, 138
      - esquelético, 35-37, 35f

U

- UDP glucuronil transferasa, 374
- Úlceras
  - gástricas, 352, 352t
  - duodeno, 333, 352, 352t
  - enfermedad por úlcera péptica, 351-353
  - síndrome de Zollinger-Ellison, 352, 353t
- Ultrafiltrado, 2, 251
  - producción diaria, 257
  - reabsorción, 257-258

- Umbral
  - estímulo, 73
  - excreción de la glucosa, 260
- *Undershoot*, 19, 21
- Unidades motoras, 26, 97
- Uniones
  - neuroefectoras, 46-47
  - neuromusculares, 25f, 26-28
  - restantes, 25, 39-40, 132, 335, 422-423
- Urea
  - reabsorción, 260-262, 261f
  - reciclaje, 289-290, 290f
- Urobilina, 358
- Urobilinógeno, 358, 374
- Urodilatina, 275
- Útero, 457
  - contracciones inducidas por oxitocina, 401, 461
- Utrículo, 90, 90f, 92

V

- Vaciado gástrico, 334, 340, 366
- Vacío osmolar, 314
- Vagina, 457
- Vaina, vasos sanguíneos, 120
- Válvula
  - aórtica, 113, 150, 150t, 151
  - auriculoventricular, 111
  - mitral, 113, 148-150, 151
  - tricúspide, 113
- Varicosidades
  - adrenérgicas
    - simpáticas, 49-50
    - parasimpática, 51
  - descripción, 47
- Vas deferens, 448
- Vasa recta, 236, 290-291, 290f
- Vasoconstricción
  - arteriolas renales, 247
  - hipóxica, 217, 230
  - pulmonar, 230
  - sustancias causantes, 218
- Vasopresina, 380t
  - control del flujo sanguíneo, 169
  - *Ver también* Hormona antidiurética
- Vasos sanguíneos
  - área, 114f, 115-116, 116f
  - arterias. *Ver* Arterias
  - arteriolas. *Ver* Arteriolas
  - capacitación, 120, 121f
  - capilares. *Ver* Capilares
  - características, 113-115
  - conformidad, 120-121
  - efectos autónomos, 134-136, 134t
  - estrechamiento, 120
  - funciones, 112
  - lecho vascular, 114f
  - tipos, 113-115
  - vaina, 120
  - velocidad del flujo sanguíneo, 115-116, 120
  - venas. *Ver* Venas
- VC. *Ver* Capacidad vital
- Vejiga urinaria, 53-54, 55, 55f
- Velocidad de
  - conducción
    - corazón, 131-132, 132f
    - fibras nerviosas, 69, 69t
- Velocidad de *(cont.)*
  - filtración glomerular
    - durante el embarazo, 260
    - ecuación, 246t
    - efectos de
      - cambios de presión de Starling, 254-255, 254t
      - cortisol, 417
    - medición, 255-257
      - eliminación
        - creatinina, 256-257
        - inulina, 256
      - fracción de filtración, 246t, 254t, 257, 270
      - marcadores glomerulares, 255-257
  - flujo sanguíneo, 115-116, 120
- Vena(s)
  - adaptabilidad, 153
  - anatomía, 115
  - capacitación, 121f
  - cava, 113
  - presión media, 122
  - pulmonar, 113
- Ventilación
  - alveolar, 189
    - ecuación, 189-190
  - por minuto, 189
- Ventrículo(s)
  - asas presión-volumen, 145-146, 145f
  - descripción, 111, 113
  - grosor de la pared, 147
  - izquierdo
    - adelgazamiento de la pared, 147
    - volumen diastólico final, 143
  - potenciales de acción, 127-130, 127t, 128f, 129f
  - relación
    - Frank-Starling, 143-145, 144f
    - longitud-tensión, 142
- Vénulas
  - anatomía, 115
  - presión media, 122
- Verapamilo, 129
- Vesícula(s)
  - biliar, 359
    - contracción, 334
  - de centro denso, 49
    - grandes, 49
    - pequeñas, 49
  - pinocitóticas, 164
  - seminales, 448
- Vestibulocerebelo, 102
- Vías
  - aéreas
    - alvéolos, 184
    - descripción, 183-184
    - diámetro
      - efecto
        - resistencia de la vía aérea, 198-199
        - sistema nervioso autónomo, 184
    - dilatación, 183
    - músculo liso, 183, 198-199
    - obstrucción, 227c, 321t, 322c
    - resistencia, 198-199
    - tráquea, 183
    - zona de conducción, 183-184, 184f
  - ascendentes, médula espinal, 66
- Vías *(cont.)*
  - descendientes, médula espinal, 66
  - ópticas
    - descripción, 85-86, 85f
    - lesiones, 86, 86f
- VIP. *Ver* Péptido intestinal vasoactivo
- Viscosidad
  - aire inspirado, 199
  - sangre, 117-118
- Visión
  - campos receptivos, 83-85
  - descripción, 78
  - estructura del ojo, 79-80
  - fotorrecepción, 80-85
  - vías ópticas, 85-86, 85f
- Vitamina(s)
  - D
    - descripción, 437
    - fisiopatología, 439
    - fuentes, 437
    - síntesis, 437-438, 438f
  - hidrosolubles, 369
  - liposolubles, 369
- VMA. *Ver* Ácido 3-metroxi-4-hidroximandélico
- Volumen
  - átono, 115, 152-153
  - de reserva
    - espiratoria (ERV), 185
    - inspiratoria (IRV), 185
  - diastólico final
    - descripción, 143
    - gasto cardíaco, 151
  - espiración forzada, 191-192, 191f
  - estresado, 114, 152-153
  - final (VT), 185, 186t, 187f, 201
  - latido, 123, 143, 178t
  - residual (RV), 185
  - sanguíneo
    - arterial eficaz, 275
    - distribución, 239
    - efectos de la presión sistémica media, 152, 152f
  - sistólico final, 143, 146
- Vómitos
  - causa de alcalosis metabólica, 319c, 320, 321f
  - motilidad del intestino delgado, 341-342
  - reflejo, 342
- VT. *Ver* Volumen final

Y

- Yeyuno
  - absorción de sodio, 370-372
  - transporte de electrolitos, 371f
- 5'-yodinasa, 405
- Yohimbina, receptores autónomos, 53t

Z

- Zona
  - Bare, 34
  - de conducción, vías aéreas, 184f
  - fasciculada, 410f, 413, 414
  - glomerulosa, 410f, 413, 414
  - respiratoria, 112f, 184
  - reticular, 410f, 413, 414

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS FRECUENTES

ACh	acetilcolina
AChE	acetilcolinesterasa
ACT	agua corporal total
ACTH	hormona adrenocorticotropa
ADH	hormona antidiurética
ADN	ácido desoxirribonucleico
ADP	difosfato de adenosina
AMPc	monofosfato cíclico de adenosina
ARN	ácido ribonucleico
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
ATP	trifosfato de adenosina
ATPasa	adenosina trifosfatasa
BUN	nitrógeno ureico en sangre
C	distensibilidad *(compliance)* o aclaramiento *(clearance)*
CCK	colecistocinina
CI	capacidad inspiratoria
COMT	catecol-*O*-metiltransferasa
CPT	capacidad pulmonar total
CRF	capacidad residual funcional
CRH	hormona liberadora de corticotropina
CV	capacidad vital
DHEA	dehidroepiandrosterona
DOC	11-desoxicorticosterona
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
DPPC	dipalmitoil fosfatidilcolina
DYT	diyodotirosina
ECA	enzima conversora de la angiotensina
ECG	electrocardiograma
EDRF	factor relajante derivado del endotelio
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FPR	flujo plasmático renal
FSH	hormona foliculoestimulante
FSR	flujo sanguíneo renal
GABA	ácido γ-aminobutírico
GDP	difosfato de guanosina
GHRH	hormona liberadora de somatotropina
$\mathbf{G_i}$	proteína G inhibidora
GIP	péptido insulinotrópico dependiente de glucosa
GMP	monofosfato de guanosina
GMPc	monofosfato cíclico de guanosina
GnRH	hormona liberadora de gonadotropina
$\mathbf{G_s}$	proteína G estimuladora
GTP	trifosfato de guanosina
HCG	gonadotropina coriónica humana
HGH	somatotropina humana
IGF	factor de crecimiento similar a la insulina
IMB	índice metabólico basal
$\mathbf{IP_3}$	inositol 1,4,5-trifosfato
λ	constante de longitud
LCR	líquido cefalorraquídeo
LEC	líquido extracelular
LH	hormona luteinizante (lutropina)
LIC	líquido intracelular
MAO	monoaminooxidasa
MSH	hormona estimulante de los melanocitos
MYT	monoyodotirosina
NA	noradrenalina
Nodo AV	nodo auriculoventricular
Nodo SA	nodo sinoauricular
P	presión
Pa	presión arterial media
PAH	ácido *para*-aminohipúrico
PC	par craneal
PIF	factor inhibidor de la prolactina
$\mathbf{PIP_2}$	fosfatidilinositol 4,5-difosfato
PLC	fosfolipasa C
PLG	péptido liberador de gastrina
PMPT	potencial miniatura de placa terminal
PNA	péptido natriurético auricular
POMC	proopiomelanocortina
PPSE	potencial postsináptico excitador
PPSI	potencial postsináptico inhibidor
PPT	potencial de placa terminal
PRE	período refractario eficaz
PRR	período refractario relativo
PSN	período supranormal
PTH	hormona paratiroidea
PTU	propiltiouracilo
Q	flujo sanguíneo o flujo aéreo
R	resistencia
RE	retículo endoplásmico
RPT	resistencia periférica total
RS	retículo sarcoplásmico
σ	coeficiente de reflexión
SERCA	Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico y endoplásmico
SIADH	síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
SNA	sistema nervioso autónomo
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso periférico
SRIF	factor inhibidor de la liberación de somatotropina
τ	constante de tiempo
$\mathbf{T_3}$	triyodotironina
$\mathbf{T_4}$	tiroxina
TBG	globulina transportadora de tiroxina
TCPS	temperatura corporal y presión saturada
TEPS	temperatura estándar y presión en seco
TFG	tasa de filtración glomerular
$\mathbf{T_m}$	transporte máximo
TRH	hormona liberadora de tirotropina
TSH	tirotropina
V	volumen
$\dot{\mathbf{V}}$	tasa de flujo de orina o gas
$\dot{\mathbf{V}}\mathbf{A}$	ventilación alveolar
VC o Vc	volumen corriente
VIP	péptido inhibidor vasoactivo
VMA	ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico
VR	volumen residual
VRE	volumen de reserva espiratorio

CONSTANTES Y VALORES NORMALES

Concentraciones en plasma, suero o sangre

Sustancia	Valor normal medio	Intervalo	Comentarios
Bicarbonato (HCO_3^-)	24 mEq/l	22-26 mEq/l	Sangre venosa; medido como CO_2 total
Calcio (Ca^{2+}) ionizado	5 mg/dl		
Calcio (Ca^{2+}) total	10 mg/dl		
Cloro (Cl^-)	100 mEq/l	98-106 mEq/l	
Creatinina	1,2 mg/dl	0,5-1,5 mg/dl	
Glucosa	80 mg/dl	70-100 mg/dl	En ayunas
Hematocrito	0,45	0,4-0,5	Hombres, 0,47; mujeres, 0,41
Hemoglobina	15 g/dl		
Ion hidrógeno (H^+)	40 nEq/l		Sangre arterial
Magnesio (Mg^{2+})	0,9 mmol/l		
Osmolaridad	287 mOsm/l	280-298 mOsm/l	La osmolalidad es mOsm/kg de H_2O
Saturación de O_2	98%	96-100%	Sangre arterial
Pco_2, arterial	40 mmHg		
Pco_2, venosa	46 mmHg		
Po_2, arterial	100 mmHg		
Po_2, venosa	40 mmHg		
pH, arterial	7,4	7,37-7,42	
pH, venoso	7,37		
Fosfato	1,2 mmol/l		
Potasio (K^+)	4,5 mEq/l		
Proteínas, albúmina	4,5 g/dl		
Proteínas, totales	7 g/dl	6-8 g/dl	
Sodio (Na^+)	140 mEq/l		
Nitrógeno ureico (BUN)	12 mg/dl	9-18 mg/dl	
Ácido úrico	5 mg/dl		Varía con la proteína de la dieta

Sistema	Parámetro	Valor normal medio	Comentarios
Cardiovascular	Gasto cardíaco, reposo	5 l/min	
	Gasto cardíaco, esfuerzo	15 l/min	Valor máximo
	Volumen sistólico	80 ml	
	Frecuencia cardíaca, reposo	60/min	
	Frecuencia cardíaca, esfuerzo	180/min	Valor máximo
	Fracción de eyección	0,55	Volumen sistólico/volumen diastólico final
	Presión arterial (Pa) sistémica	100 mmHg	Sistólica, 120 mmHg Diastólica, 80 mmHg
	Presión arterial pulmonar	15 mmHg	Sistólica, 25 mmHg Diastólica, 8 mmHg
	Presión auricular derecha	2 mmHg	
	Presión auricular izquierda	5 mmHg	Presión pulmonar en cuña

Sistema	Parámetro	Valor normal medio	Comentarios
Respiratorio	Presión barométrica (PB)	760 mmHg	A nivel del mar
	Presión de vapor de agua (PH_2O)	47 mmHg	A 37 °C
	Capacidad pulmonar total	6,0 l	
	Capacidad residual funcional	2,4 l	
	Capacidad vital	4,7 l	
	Volumen corriente	0,5 l	
	TEPS	273 K (0 °C), 760 mmHg	Condiciones estándares, seco
	TCPS	310 K (37 °C), 760 mmHg, 47 mmHg	Condiciones corporales, saturado
	Solubilidad de O_2 en sangre	0,003 ml de O_2/100 ml de sangre/mmHg	
	Solubilidad de CO_2 en sangre	0,07 ml de CO_2/100 ml de sangre/mmHg	
	Producción de CO_2	200 ml/min	
	Consumo de O_2	250 ml/min	
	Cociente de intercambio respiratorio	0,8	Producción de CO_2/consumo de O_2
	Hematocrito	0,45	
	Concentración de hemoglobina	15 g/dl	
	Capacidad de fijación de O_2 de la hemoglobina	1,34 ml de O_2/g de Hb	A saturación del 100%
Renal	Agua corporal, total	60% del peso corporal	
	Agua corporal, LIC	40% del peso corporal	
	Agua corporal, LEC	20% del peso corporal	Líquido intersticial y plasma
	Tasa de filtración glomerular (TFG)	120 ml/min	Hombres, 120 ml/min Mujeres, 95 ml/min
	Flujo plasmático renal (FPR)	650 ml/min	Aclaramiento de PAH
	Flujo sanguíneo renal	1.200 ml/min	
	Fracción de filtración	0,2	TFG/FPR
	Desequilibrio aniónico en suero	10-16 mEq/l	$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

Ácidos y bases débiles	pK	Otros valores	
Ácido acetoacético	3,8	Superficie corporal (para un hombre de 70 kg)	1,73 m^2
Amoníaco (NH_3/NH_4^+)	9,2	Peso corporal	70 kg
Ácido β-hidroxibutírico	4,8	Constante de Faraday	96.500 culombios/ equivalente
Ácido carbónico (HCO_3^-/CO_2)	6,1	Constante de los gases (R)	0,082 atm × l/mol × °K
Creatinina	5,0	2,3 RT/F	60 mV a 37 °C
Hemoglobina, desoxigenada	7,9		
Hemoglobina, oxigenada	6,7		
Ácido láctico	3,9		
Ácido fosfórico ($HPO_4^{-3}/H_2PO_4^-$)	6,8		